



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Ruth Jenny LUCAS VARGAS

Guadalupe Lucía PACHECO GOMEZ

ASESORES

Luis Alberto ROJAS RÍOS (Asesor)

Josefina TAFUR VALDERRAMA (Co-asesor)

José Wilber PORTUGAL SANCHEZ (Co-asesor)

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Lucas R, Pacheco G. Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Estudio prospectivo del uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital
Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

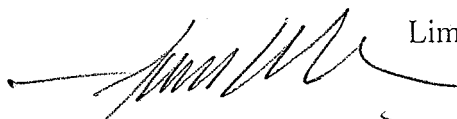
RUTH JENNY LUCAS VARGAS Y
GUADALUPE LUCÍA PACHECO GOMEZ

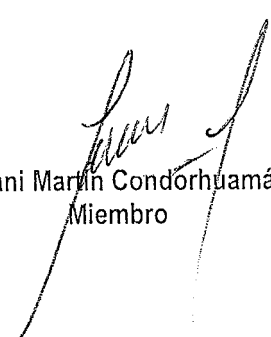
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

18 (Dieciocho) - sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 13 de diciembre de 2018


Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel
Presidente


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Miembro


Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro


Dra. María Elena Montoya Alfaro
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú

Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1

E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe

<http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

A mi mamita Maura Aguilar Yaranga por su apoyo incondicional y dar color a mi vida.

A mis padres Diana Pilar Vargas Aguilar y Mario Jesús Lucas Parodi por ser mis mejores amigos y maestros en la vida.

A mis hermanos Eder, Smith y Jesús quienes me motivan a ser mi mejor versión.

Y en especial, a la memoria de mi tía Laura Isabel Sanchez Aguilar quien nos cuida desde el cielo con su infinita bondad.

Jenny Lucas

A mi madre Mariela Claudia Gomez Blanco, quien con mucho sacrificio y dedicación me apoyó durante mi etapa universitaria y siempre me guió con sus enseñanzas a perseverar y luchar por mis objetivos.

A mi abuelo Bartolomé Gomez Obispo, quien descansa en paz, siempre estuvo presente a través de sus consejos para darme fortaleza en los momentos difíciles que afronté.

Guadalupe Pacheco

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por habernos permitido culminar esta etapa y brindarnos salud y fortaleza.

A nuestra alma mater la UNMSM y en especial a la Facultad de Farmacia y Bioquímica donde nos formamos como profesionales orientadas al servicio de la población.

A nuestro asesor, Mg. Q.F. Luis Rojas Ríos, investigador de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por su tiempo, paciencia, dedicación y guía para finalizar la tesis.

A nuestros co-asesores por confiar en nosotras la realización de este estudio:

-Dr. José Portugal Sanchez, jefe del Servicio UCI 7B, por orientarnos en temas de investigación que requieren la participación del farmacéutico en la UCI, pero sobre todo por su tiempo.

-Dra. Edith Tafur Valderrama, Q.F. asistente del HNERM, por su valioso tiempo, incondicional apoyo y asesoría en los momentos que más la necesitamos.

Al Dr. Fernando Gutiérrez Muñoz, médico asistente del servicio UCI 7B, por su guía y recomendación oportuna cuando iniciamos este proyecto de investigación.

Al Dr. Efraín Rojo Rosales, médico del HNERM, por su incondicional apoyo, valiosas sugerencias y desinteresada preocupación durante y después de la ejecución del presente estudio.

A todas las personas que laboran en el HNERM con especial estima al Dr. Francisco Chávez Gonzales, jefe del servicio de UCI, y al personal de los servicios 2C y 7B, por su acogedor trato y buena disposición para absolver nuestras inquietudes durante los meses que se ejecutó el estudio.

A todas aquellas personas que nos brindaron su tiempo, consejos y apoyo para la elaboración de esta investigación.

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I.	INTRODUCCIÓN	01
I.1.	Objetivo general	02
I.2.	Objetivos específicos	02
II.	GENERALIDADES	03
II.1.	Unidad de Cuidados Intensivos	03
II.2.	Bacterias gram negativas	05
II.3.	Colistina	06
II.4.	Seguridad	10
III.	PARTE EXPERIMENTAL	18
III.1.	Materiales	18
III.1.1.	Área de estudio	18
III.1.2.	Población de estudio	18
III.1.2.1.	Criterios de inclusión	18
III.1.2.2.	Criterios de exclusión	18
III.1.3.	Fuentes de información	19
III.1.4.	Herramientas de recolección de datos	19
III.1.5.	Herramientas para el análisis de datos	19
III.2.	Tipo de estudio	19
III.3.	Metodología	20
III.3.1.	Selección y seguimiento de pacientes	20
III.3.2.	Recolección de la información	20
III.3.3.	Análisis de la información recolectada	21
III.3.4.	Análisis estadístico	23
IV.	RESULTADOS	24
V.	DISCUSIÓN	43
VI.	CONCLUSIONES	50
VII.	RECOMENDACIONES	51
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
IX.	ANEXOS	71

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACB	Actividad de colistina base.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición.
CLSI	Clinical Laboratories Standards Institute.
CMS	Colistimetato de sodio.
CVC	Catéter venoso central.
DAA	Diarrea asociada a antibióticos.
DACD	Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> .
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
FDA	Food and Drug Administration.
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
ITU	Infección del tracto urinario.
LPS	Lipopolisacárido.
MDR	Multidrogo resistente.
CMI	Concentración mínima inhibitoria.
MUI	Millones de Unidades Internacionales.
NAV	Neumonía asociada a ventilador.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
RAM	Reacción adversa a medicamento.
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease.
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment.
TID	Trombocitopenia inducida por una droga.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UI	Unidades Internacionales.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de química de colistina	07
Figura 2. Figura 2. Estructura de colistimetato de sodio (CMS)	07
Figura 3. Mecanismo de acción de colistina	09
Figura 4. Esquema de clasificación RIFLE	14
Figura 5. Tipos de terapia recibidas durante el tratamiento con colistina	27
Figura 6. Tipos de focos de infección en el tratamiento definitivo con colistina ..	28
Figura 7. Porcentaje de mortalidad dentro de los 30 días.....	33

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Relación del puntaje APACHE II con mortalidad aproximada.....	03
Tabla 2. Tabla de conversion	10
Tabla 3. Características de las RAM tipo A y B.....	12
Tabla 4. Definición de respuesta favorable y no favorable de acuerdo al criterio microbiológico.....	21
Tabla 5. Definición de respuesta microbiológica	21
Tabla 6. Resumen de las características demográficas de los pacientes que usaron colistina.....	25
Tabla 7. Rangos de puntuación APACHE II basal de los pacientes que usaron colistina.....	26
Tabla 8. Características de la terapia con colistina (tipos de terapia y rangos de días de uso de colistina)	26
Tabla 9. Tipos de regímenes de dosificación	27
Tabla 10. Tipos de bacterias aisladas que se encontró en el tratamiento definitivo con colistina	29
Tabla 11. Diagnósticos para los cuales se prescribió colistina en el tratamiento definitivo	30
Tabla 12. Diagnósticos para los cuales se prescribió colistina en el tratamiento empírico.....	31

Tabla 13. Respuesta al tratamiento de acuerdo al criterio microbiológico durante el tratamiento	33
Tabla 14. Nefrotoxicidad analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	38
Tabla 15. Hiponatremia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	39
Tabla 16. Hipokalemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	39
Tabla 17. Hipercloremia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	39
Tabla 18. Hipomagnesemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	40
Tabla 19. Hipocalcemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	40
Tabla 20. Hipofosfatemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	40
Tabla 21. Bloqueo neuromuscular analizado por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	41
Tabla 22. Síndrome convulsivo analizado por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.....	41
Tabla 23. Eosinofilia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina	41

Tabla 24. Trombocitopenia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina..... 42

Tabla 25. Diarrea analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina 42

Tabla 26. Diarrea asociada a *C. dfficile* analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina..... 42

RESUMEN

Introducción: Colistina ha tomado nuevamente importancia debido a la creciente incidencia de bacterias gram negativas multidrogo resistentes (MDR) especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde la prevalencia de estos patógenos es mayor. **Método:** El presente es un estudio observacional, prospectivo y longitudinal llevado a cabo en la UCI adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre del 2016. **Objetivos:** Describir el uso de colistina en pacientes críticos a través de un seguimiento intensivo con relación a los diagnósticos, los resultados de terapia, la mortalidad y la sospecha de reacciones adversas (RAM). **Resultados:** El estudio incluyó a 47 pacientes críticos. Se encontró que los principales diagnósticos para el tratamiento definitivo con colistina fueron la neumonía por *P. aeruginosa* (25.64%), la neumonía por *Acinetobacter* (23.08%) y la bacteriemia (12.82%). Del mismo modo, para el tratamiento empírico fueron las sospechas de neumonía por bacterias gram negativas MDR (37.50%) y shock séptico (37.50%). Se obtuvo una respuesta favorable y no favorable desde el punto de vista microbiológico en 41.03% y 58.97% respectivamente y una tasa de mortalidad dentro de los 30 días de 51.06%. Las RAM posibles asociadas al uso de colistina analizado por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado fueron nefrotoxicidad (21.28%), diarrea (10.64%), eosinofilia (6.38%), hipokalemia (4.26%), trombocitopenia (2.13%), hiponatremia (2.13%), hipercloremia (2.13%), hipomagnesemia (2.13%) y diarrea asociada a *Clostridium difficile* (2.13%). **Conclusión:** Colistina es usado con mayor frecuencia en la UCI para tratar neumonía y bacteriemia por *P. aeruginosa* y/o *Acinetobacter*, lo cual coincide en su mayoría con las indicaciones del petitorio farmacológico de EsSalud. Se obtuvo una baja respuesta microbiológica al tratamiento con colistina con resultados no favorables del 58.97%. La nefrotoxicidad (21.28%) continúa siendo una de las reacciones adversas más comunes, pero su frecuencia ha disminuido posiblemente a la monitorización de la función renal, ajuste de dosis oportuna y periodos cortos de tratamiento con colistina. También se encontraron con menor frecuencia problemas gastrointestinales (12.77%), eosinofilia (6.38%), alteraciones electrolíticas (6.38%) y trombocitopenia (2.13%). **Palabras clave:** Colistina, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, reacciones adversas, mortalidad, resultado al tratamiento.

SUMMARY

Introduction: Colistin has recently again become importance due to the increasing incidence of multidrug-resistant gram-negative bacterias (MDR-GNB), especially in intensive care units (ICU) where the prevalence of these pathogens is higher than other areas. **Method:** This is an observational, prospective and longitudinal study carried out in the adult ICU of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from march to october 2016. **Objectives:** To describe the use of colistin in critically ill patients through intensive follow-up in relation to the diagnoses that were treated with this antibiotic, therapy outcomes, mortality and possible adverse drug reactions (ADR). **Results:** The study included 47 critical ill patients. It was found that the main diagnoses for the definitive treatment with colistin were *P. aeruginosa* pneumonia (25.64%), *Acinetobacter* pneumonia (23.08%) and bacteremia (12.82%). Likewise, the main diagnoses for empirical treatment were the suspicion of pneumonia due to MDR -GNB (37.50%) and the suspicion of septic shock (37.50%). A favorable and unfavorable outcome according to microbiological criteria were obtained in 41.03% and 58.97% and a 30-day mortality rate was also obtained in 51.06%. The possible ADR associated with the use of colistin after analyzing the causality through the modified Karch and Lasagna algorithm were nephrotoxicity (21.28%), diarrhea (10.64%), eosinophilia (6.38%), hypokalemia (4.26%), thrombocytopenia (2.13%), hyponatremia (2.13%), hyperchloremia (2.13%), hypomagnesemia (2.13%) and diarrhea associated with *Clostridium difficile* (2.13%). **Conclusion:** Colistin is most commonly used in ICUs to treat pneumonia and bacteremia caused by *P. aeruginosa* and/or *Acinetobacter*, which coincides mostly according to pharmacological indications of EsSalud. It was obtained a low microbiological response to treatment with colistina with 58.97% of unfavorable outcomes. Besides, nephrotoxicity (21.28%) continues being one of the most common adverse drug reactions, but its frequency has decreased possibly due to monitoring of renal function, timely dose adjustment and short periods of treatment with colistin. It is also found gastrointestinal problems (12.77%), eosinophilia (6.38%), electrolytes disturbance (6.38%) and thrombocytopenia (2.13%) as possible ADRs.

Keywords: Colistin, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, adverse drug reactions, mortality, treatment outcome.

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹ es una amenaza grave para la salud pública a nivel mundial que limita el éxito de las terapias. Recientemente se publicó una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos ² en la cual se incluyen las doce familias de bacterias más peligrosas para la salud humana agrupadas en tres categorías (prioridad crítica, alta y media). De esta lista, es de vital importancia enfocarse en el grupo de prioridad crítica, ya que implica la presencia de bacterias gram negativas multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* las cuales se contraen con mayor frecuencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por el uso de ventiladores y catéteres intravenosos. Esta realidad también se evidenció en la UCI de un hospital peruano como el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud, donde se encontró que la Resistencia de estas cepas gram negativas han ido incrementando a través del tiempo ³.

Actualmente una de las opciones disponibles como último recurso para el tratamiento de estas infecciones es colistina considerado como antibiótico de reserva. A nivel mundial, los estudios de colistina se han enfocado principalmente en evaluar la farmacocinética, la farmacodinamia, mecanismo de acción, actividad antibacteriana y eficacia ⁴. En Perú sólo se han registrado dos estudios retrospectivos ^{5,6} relacionados al uso de colistina que se limitan a reportar la nefrotoxicidad según los resultados de creatinina. Sin embargo, no se ha registrado estudios prospectivos que evalúen la causalidad de las reacciones adversas (RAM).

Es importante evaluar el grado de causalidad de las RAM para conocer la seguridad de colistina y conocer la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos porque son polimedicados y en su mayoría clínicamente complicados por otras infecciones y patologías de fondo.

Por tal motivo, en el presente estudio se planteó los siguientes objetivos:

Objetivo general

1. Describir el uso de colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de marzo a octubre 2016.

Objetivos específicos

1. Describir los diagnósticos en los que se prescribe colistina en el Servicio de Cuidados Intensivos adultos.
2. Obtener información sobre los resultados de la terapia asociados al uso de colistina.
3. Registrar el índice de mortalidad de la población de estudio.
4. Identificar posibles sospechas de reacciones adversas relacionadas a colistina.

II. GENERALIDADES

II.1. Unidad o Servicio de Cuidados Intensivos (UCI).

En el Perú la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es definida como *“una unidad orgánica que brinda atención de salud especializada en medicina intensiva al paciente críticamente enfermo en condición de inestabilidad y gravedad persistente”* ⁷. Para definir la gravedad de la enfermedad de un paciente en estado crítico se utilizan escalas pronósticas. A continuación, se detalla las recolectadas en este estudio:

Puntaje APACHE II.

Es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad (ver tabla 1) que permite cuantificar la gravedad de los pacientes internados día a día, con independencia del diagnóstico ⁸. Escoge en una sola toma los peores valores fisiológicos medidos dentro de las 24 horas de ingreso a UCI ⁹.

Tabla 1. Relación del puntaje APACHE II con mortalidad aproximada ¹⁰.

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Puntaje SOFA.

La evaluación SOFA puede ayudar a evaluar la disfunción o falla orgánica en el tiempo y son útiles para evaluar la morbilidad ¹¹. Se basa en las siguientes medidas de función del órgano:

- ✓ Sistema respiratorio: la relación entre la tensión arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado.
- ✓ Sistema cardiovascular: la cantidad de medicación vasoactiva necesaria para prevenir la hipotensión.
- ✓ Sistema hepático: el nivel de bilirrubina.
- ✓ Sistema de coagulación: la concentración de plaquetas.
- ✓ Sistema neurológico: el puntaje de coma de Glasgow.
- ✓ Sistema renal: la creatinina sérica o la producción de orina.

Se considera que existe disfunción de un órgano o sistema si la puntuación individual es menor a 3 y fallo de un órgano o sistema si es igual o superior a 3¹².

Infecciones y resistencia en la UCI.

En general, las infecciones clínicamente más importantes en la UCI son las relacionadas al uso de dispositivos de soporte y estos incluyen¹³:

- ✓ Infección del tracto urinario (ITU) asociada al catéter. Infección nosocomial más común. Si bien la mayoría de las ITU no causan una morbilidad, mortalidad grave o aumentan los costos hospitalarios, el impacto es grande.
- ✓ Neumonía asociada a ventilador (NAV). Es una infección pulmonar que se desarrolla en 48 horas o más después de la intubación en pacientes ventilados mecánicamente. Se considera la segunda infección más frecuente adquirida en el hospital y se produce mayormente en el contexto de la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.
- ✓ La infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter intravascular. Los pacientes críticos usan con frecuencia catéteres venosos arteriales y centrales debido a la necesidad de monitorización hemodinámica y terapéutica intravenosa.

Además, aunque la mayoría de los estudios de resistencia bacteriana en UCI proceden de países industrializados, se han reportado que las tasas pueden ser incluso mayores en los países en vías de desarrollo ¹³.

II.2. Bacterias gram negativas: *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

Acinetobacter baumannii es un patógeno aeróbico gram-negativo, está mayormente asociado con infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente, *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos comenzó a expandirse lo que provocó un alto fracaso del tratamiento en algunas áreas. Por lo tanto, la presencia de *A. baumannii* MDR incrementa la prevalencia de infecciones y hace dificultoso elegir un tratamiento antimicrobiano apropiado. Más de 20 especies de *Acinetobacter* han sido identificadas, pero la mayoría de las infecciones clínicas son causadas por organismos como *A. calcoaceticus*- *A. baumannii* complex, el cual agrupa 4 especies (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. nosocomialis* y *A. pittii*) ¹⁴. Las especies de *Acinetobacter* son saprofítics, ubicuo y han emergido como un patógeno nosocomial debido a su habilidad por sobrevivir en ambientes hospitalarios de superficies secas y húmedas ^{15,16}. En la UCI hay mayor incidencia de bacteriemia por *A. baumannii* ¹⁵. En algunos estudios las especies aisladas con mayor frecuencia fueron *Acinetobacter complex* (*A. calcoaceticus*- *A. baumannii*) (72%) seguido de no *Acinetobacter complex* como *Acinetobacter iwoffii* (14%), *Acinetobacter haemolyticus* (12%), *Acinetobacter junii* (1%) y *Acinetobacter radioresistans* (1%) ¹⁵.

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo aerobio gram negativo que pertenece a la familia Pseudomonadaceae. Este microorganismo es no fermentador de glucosa y no esporulado. Se considera uno de los principales organismos responsables de la resistencia a los antibióticos en infecciones nosocomiales como bacteriemia y neumonía nosocomial. En hospitalización, *P. aeruginosa* suele atacar a pacientes con quemaduras y heridas lo cual complica aún más la condición primaria de los pacientes que en ocasiones conlleva a una bacteriemia.

En tal sentido, la mortalidad del 40 al 60% ha sido atribuido a la neumonía causada por *P. aeruginosa* asociada al uso del ventilador mecánico ¹⁷.

Por otro lado, The French National Technical Committee for Nosocomial Infections ¹⁷ define *P. aeruginosa* MDR como un patógeno con una susceptibilidad intermedia o resistencia hacia al menos uno de los tres siguientes antibióticos: ticarcilina, ceftazidima e imipenem. Mientras que Falagas et al. ¹⁸, define *A. baumannii* MDR como resistencia a carbapenem, cefepime y ceftazidima.

II.3. Colistina.

Colistina fue descubierto en 1947 aislada del *Bacillus polymyxa*, subespecie *colistinus*. Colistina pertenece al grupo de las polimixina E, se caracteriza por ser una molécula catiónica, polipéptido y cíclica. Está disponible comercialmente en dos formas: colistina sulfato que es usado vía tópica y oral mientras que colistimetato de sodio (CMS) es usado por vía parenteral y para nebulización. Colistimetato de sodio es la prodroga inactiva de colistina y menos tóxica que sulfato de colistina ^{19,20}. El uso de colistina administrada como CMS es más frecuente en todo el mundo ²¹.

Estructura química.

Colistina, también conocida como polimixina E, es un lipopéptido cíclico perteneciente al grupo de las polimixinas que se caracteriza por presentar un anillo de siete aminoácidos, una cadena de tres aminoácidos y una cola de ácido graso lateral (ver figura 1). Colistina es una mezcla compleja de alrededor de treinta compuestos diferentes con dos componentes principales colistina A (polimixina E1) y colistina B (polimixina E2) que se diferencian en la cantidad de carbonos del ácido graso, es decir, a colistina A le pertenece (S)-6-metiloctanoil (peso molecular 1169g/mol) y a colistina B le pertenece 6-metilheptanoil (peso molecular 1115g/mol). Además es policationico a pH 7.4 ²², se considera una droga hidrofílica, pero con una propiedad anfipática debido a la presencia de

[illegible]

Diagram illustrating the biosynthetic pathways of L-threonine and L-leucine from fatty acids:

Top Pathway (L-Threonine):

Fatty acid \rightarrow (α) L-Dab \rightarrow L-Thr \rightarrow (α) L-Dab \rightarrow (α, γ) L-Dab

Bottom Pathway (L-Leucine):

(α, γ) L-Dab \rightarrow (α) L-Dab \rightarrow D-Leu \rightarrow L-Leu

Side Pathway (L-Threonine):

(α) L-Dab \rightarrow L-Thr \leftarrow (α) L-Dab \leftarrow (α) L-Dab

Chemical Structures (Shaded Ovals):

- Top Structure:** SO_3H | CH_2 | $\gamma\text{-NH}$
- Bottom Left Structure:** $\gamma\text{-NH}$ | CH_2 | SO_3H
- Bottom Middle Structure:** $\gamma\text{-NH}$ | CH_2 | SO_3H
- Bottom Right Structure 1:** $\gamma\text{-NH}$ | CH_2 | SO_3H
- Bottom Right Structure 2:** $\gamma\text{-NH}$ | CH_2 | SO_3H

metilooctanil para colistina A y 6-metilheptanil para colistina B; α y γ indican los respectivos -NH₂ implicados en el enlace peptídico. *Dab* α , γ - ácido diaminobutírico, *Leu* Leucina, *Thr* Treonina.

Mecanismo de acción.

Colistina tiene actividad antimicrobiana actuando directamente en la membrana celular bacteriana ^{15,20}. El lipopolisacárido (LPS) presente en la superficie de la membrana externa de la bacteria gram negativa previene la penetración de antibióticos hidrofóbicos y largos. Debido a su carga positiva, colistina interactúa electrostáticamente con la membrana cargada negativamente de la bacteria gram negativa y competitivamente desplaza los iones calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}) de los grupos fosfatos del LPS y que estabilizan la membrana. La unión de colistina en la membrana externa es antagonizada por los cationes divalentes, lo que produce una disminución de la actividad antibacteriana. Hay que notar que el colistimetato de sodio difiere de la colistina porque tiene adicionado grupos sulfometilos que enmascaran las aminas responsables de la carga positiva, teniendo una débil actividad antibacteriana. La desestabilización de LPS lleva a la desestabilización de la membrana externa, produciendo incremento de la permeabilidad de la membrana celular, liberación del contenido celular y la muerte bacterial ²². El segundo paso después de la desestabilización del LPS es la inserción de los componentes hidrófobos (cola de ácido graso y de los residuos de la posición 6 y 7) en la membrana externa que condicionan un deterioro del ensamblaje de los ácidos grasos de la molécula del lípido A. Seguidamente por mecanismos no bien dilucidados se producen cambios en la estructura fosfolipídica de la bacteria lo que finalmente determina su efecto bactericida ²³.

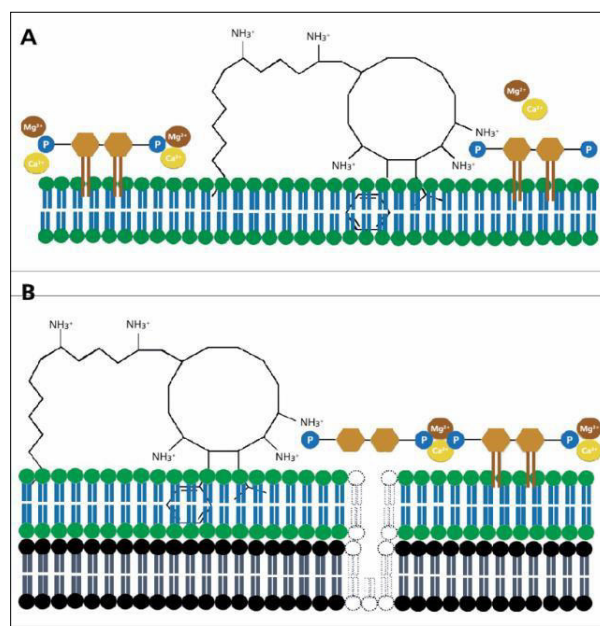


Figura 3. Mecanismo de acción de colistina.

A: Inicialmente se genera una atracción electrostática entre colistina, de carga neta positiva, y el lípido A, de carga negativa, lo que genera el desplazamiento repulsivo de los cationes divalentes que estabilizan el LPS, a lo que sigue la inserción del antimicrobiano a través de sus residuos hidrófobos en la membrana externa; **B:** Una vez inserta colistina, se genera una alteración estructural de la membrana citoplasmática que llevaría a la lisis bacteriana por pérdida de la resistencia osmótica. LPS: lipopolisacárido; G: glucosamina; P: fosfato; Mg²⁺: ion magnesio; Ca²⁺: ion calcio ²³.

Tabla de conversión de dosis.

De acuerdo al Petitorio Farmacológico de es EsSalud ²⁴, la forma farmacéutica disponible de colistina en el HNERM es el polvo para solución inyectable colistimetato sódico equivalente a 100 ó 150mg de actividad de colistina base.

Debido a que las diferentes formas de expresión de la potencia puede conllevar a graves errores de medicación, se detalla en la tabla 2 las equivalencias ²⁵:

Tabla 2. Tabla de conversión.

UI*	≈ mg ACB	≈ masa de CMS (mg)
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

Potencia de CMS = 12.500 UI/mg y Potencia de ACB=30 000 UI/mg ²⁵.

*1UI es biológica y se define como la cantidad de colistina que inhibe el crecimiento de *E. coli* 95 bajo condiciones estandarizadas ²⁵.

II.4. Seguridad

El registrar un nuevo medicamento, no garantiza que se conozca todo sobre este, por ejemplo, hay medicamentos que se han tenido que retirar del mercado después de comercializados ²⁶, tal como sucedió con colistina que luego de ser empleado clínicamente desde 1959, su uso se abandonó en los años 70 por reportes de nefrotoxicidad y neurotoxicidad ²⁷. Actualmente, tras su reintroducción los estudios se han enfocado en la efectividad y los efectos adversos ²⁷. En general, existen diferentes metodologías para evaluar la efectividad de colistina. Los estudios retrospectivos y prospectivos ^{28,29} lo evalúan a través de los resultados clínicos y/o microbiológicos en donde se utilizan términos como resultados clínicos favorables y erradicación microbiológica. Para evaluar los efectos adversos se recomienda realizar más estudios prospectivos ³⁰.

La reacción adversa del medicamento (RAM) se definen según la OMS ³¹ como *“cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento. Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado”*. Mientras la FDA ³² (Food and Drug Administration), la define como *“cualquier experiencia indeseable asociada con el uso de un producto médico en un paciente”*. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas ³³ (DIGEMID), la define como *“cualquier reacción nociva o no intencionada que*

aparece tras el uso de un medicamento o producto farmacéutico en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”.

Además, las RAM se pueden clasificar de la siguiente manera:

Según la gravedad ³³ como reacción adversa leve, moderado y grave.

Según Rawlins, Thompson y otros autores ^{34,35} se clasifica simple e históricamente como (ver tabla 3):

Tipo A: Son usualmente dosis dependiente y predecible, y son reconocidos antes de que el medicamento sea comercializado. Son fácilmente reversibles por reducción de la dosis o suspensión del medicamento y estas pueden resultar debido a la farmacología primaria del medicamento y representa una exageración de la acción terapéutica de este. Asimismo, podrían ser causadas por la farmacología secundaria del medicamento, es decir, producir una respuesta que es diferente a la acción terapéutica del medicamento, pero que puede ser precedido por su conocida farmacología. Este tipo de RAM es más común y representa aproximadamente el 80% ³⁶ de las RAM que resultan de la admisión hospitalaria. Además, están asociadas con una alta morbilidad y baja mortalidad. Sin embargo, se pueden evitar con mayor conciencia y vigilancia debido a su previsibilidad.

Tipo B: No están relacionadas a la acción farmacológica conocida del medicamento y representa aproximadamente el 20% de todas las RAM. A pesar de ser menos comunes que las reacciones de tipo A, son frecuentemente serias y están asociadas con una alta mortalidad. Las reacciones tipo B son frecuentemente causadas por mecanismos inmunológicos y farmacogenéticos (variabilidad determinada genéticamente en respuesta del medicamento). Las reacciones

inmunológicas, como la anafilaxia producida por penicilinas, son reacciones tipo B ³⁵.

Asimismo, se debe considerar que no todas las RAM encajan en las dos primeras clasificaciones, por eso se han desarrollado 3 categorías adicionales como la reacción tipo C (continuing), la reacción tipo D (delayed) y la reacción tipo E (end of use) ³⁵.

Tabla 3. Características de las RAM tipo A y B ³⁵.

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacología predecible	Sí	No
Relacionada a la dosis	Sí	No
Mortalidad	Baja	Alta
Morbilidad	Alta	Baja
Respuesta a la reducción de dosis	Sí	No
Re-exposición	Sí, con precaución	No

Evaluación de la causalidad.

Para la evaluación la relación de causalidad de sospechas de RAM, existen diferentes algoritmos. En el Perú mediante resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID aprobada en el año 2000, se adoptó el algoritmo Karch y Lasagna modificado por el sistema español de Farmacovigilancia ³⁷ (ver anexo 9.5), el cual es un formato que reúne una series de preguntas con puntajes agrupadas en cinco factores determinantes de la relación de causalidad, los cuales son secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias. Requeridos para completar la evaluación y determinar la gravedad de la RAM. Este algoritmo, a su vez categoriza las RAM según el puntaje obtenido en RAM definida, RAM probable, RAM posible, RAM condicional y RAM improbable.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a colistina.

Nefrotoxicidad.

La nefrotoxicidad es el efecto adverso más común de colistina. De acuerdo a los estudios realizados por Grégoire et al. ²² y Pike et al. ³⁸ la tasa de nefrotoxicidad puede oscilar entre 15% a 25% y aparece dentro de los primeros siete días de terapia ^{22,38} y la resolución de esta RAM es gradual según investigadores Grégoire et al.²², Çetin et al.²⁷ y Cho et al. ³⁹. El desarrollo de daño renal agudo durante la terapia con colistina se ha asociado con un mal pronóstico para pacientes con infecciones por bacterias gram negativas extremadamente resistentes ²¹.

Los factores de riesgo encontrados en diferentes estudios incluyen la edad avanzada, antecedentes de insuficiencia renal, hipoalbuminemia, el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, diuréticos de ASA y vancomicina. Algunos estudios sugieren que colistina se asocia a nefrotoxicidad por la dosis total acumulativa y la duración de la terapia ⁴⁰.

La clasificación de falla renal de acuerdo al criterio RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Kidney Disease) que se aprecia en la figura 4 es poco susceptible para ser afectada por otros factores que pueden determinar daño renal. El impacto de los resultados clínicos también es mayor, así como la determinación del grado de daño renal por RIFLE. Por lo tanto, para determinar la falla renal o reflejar una causa de daño por exposición a un agente nefrotóxico, el criterio RIFLE es más específico ²¹.

El mecanismo de nefrotoxicidad aún no está dilucidado, algunos autores sugieren que está relacionado al mecanismo antibacteriano de las polimixinas ^{38,41}, es decir, se altera la función de las células tubulares al incrementarse su permeabilidad conllevando a un aumento del flujo de agua, cationes y aniones que causa edema y lisis celular al igual que en ocurre en las células bacterianas. Esta acción depende de la concentración y duración del tratamiento ⁴¹. Por otro lado, según Grégoire et al. ²², la toxicidad de colistina podría ser debido a su

acumulación en el retículo y mitocondrias presentes en las células tubulares conllevando la modificación de la función celular bajo el estrés oxidativo consecuente.

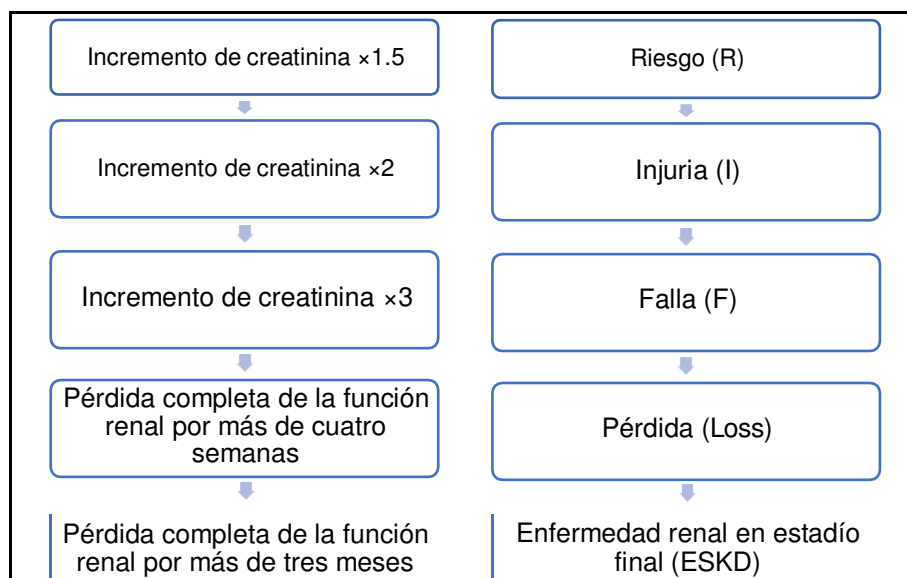


Figura 4. Esquema de clasificación RIFLE ³⁸.

Alteraciones electrolíticas.

Las alteraciones electrolíticas asociadas al uso de colistina son escasos. Por ejemplo, el estudio retrospectivo de Alan et al. ⁴² realizado en neonatos, encontró que los niveles de magnesio y potasio se alteraron al final de la terapia con colistina. Similarmente, el estudio retrospectivo descriptivo realizado por Al-Lawama et al. ⁴³ encontró hipokalemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia en los pacientes que recibieron colistina, pero estas alteraciones electrolíticas no fueron significativas. Además, no se encontraron estudios recientes que hayan publicado casos de hipercloremia, sólo se tiene disponible el estudio de O'Connor et al. ⁴⁴ que reportó el desarrollo de hipercloremia tras la administración de polimixina B y que se resolvió después de la discontinuación del antibiótico.

Así como la nefrotoxicidad, las alteraciones electrolíticas también podrían ser explicadas por la tubulopatía renal que resulta del mismo mecanismo tóxico sobre las células uroteliales de mamífero que producen hinchazón y lisis celular

45–47.

Neurotoxicidad.

El mecanismo de neurotoxicidad causada por colistina no está aún dilucidado y se proponen diferentes vías para su desarrollo. Primero, Wadia et al. ⁴⁸ indican que el desarrollo neurotóxico está fuertemente ligado a la mayor conversión de CMS (prodroga) a colistina (droga) en pacientes con excreción renal disminuida, lo que conlleva a un ciclo tóxico debido a la subsecuente acumulación de la forma activa. Del mismo modo, Nigam et al. ⁴⁹, resalta monitorizar la función renal para evitar daños neurotóxicos e indica que la dosis acumulativa total de CMS administrada en comparación con una dosis única o diaria es la razón de que los síntomas neurotóxicos aparezcan después de los 4 días. Además, mencionan que colistina induce al bloqueo presináptico mioneural no-competitivo que conlleva al bloqueo neuromuscular. Según el libro Interacciones medicamentosas de Stockley ⁵⁰ sugiere que a pesar de que el mecanismo para el bloqueo neuromuscular no está totalmente entendido, diferentes sitios de acción en la unión neuromuscular (pre y/o post, efecto sobre el canal de iones o receptores) están implicados. En general, Claus et al. ⁵¹, señalan que la neurotoxicidad es causada por la interacción directa del antibiótico con las neuronas. Mientras, Sengupta et al. ⁵² indican que las neuronas con alto contenido lipídico son particularmente afectadas y este daño neuronal se atribuye a una acción presináptica del antibiótico, el cual interfiere con el sitio receptor y bloquea la liberación de acetilcolina a la brecha sináptica.

Eosinofilia.

La eosinofilia es definida como el recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica mayor o igual a 500 eosinófilos/ μ L y se puede clasificar como leve, moderado o grave ⁵³. Esta condición se produce porque los eosinófilos participan

activamente en la patogénesis de diversos procesos inflamatorios como son las infecciones víricas, bacterianas y parasitarias, daño tisular y enfermedades como adenocarcinoma ⁵³ y las tipo alérgico producidas por medicamentos ⁵⁴. Esta última, es importante porque según la literatura ^{41,55,56} se han reportado casos de eosinofilia asociada a colistina. El mecanismo por el cual colistina produce eosinofilia no ha sido dilucidado, pero según Myint et al ⁵⁶ este efecto adverso puede producirse por la exposición a uno o más medicamentos. De acuerdo a Pichler ⁵⁷, la eosinofilia es mediado por un mecanismo citotóxico conocido como reacción tipo II, en la cual se forman inmunoglobulinas G que pueden dirigirse a estructuras celulares o a la activación del complejo inmunitario, ambos eventos pueden conllevar a la destrucción o secuestro de células dianas como son las plaquetas. Asimismo, este efecto adverso asociado al uso de colistina puede desarrollarse a las 2 semanas de iniciada la terapia ⁵⁶, como también lo apoya en recurso de información clínica UpToDate ⁵³ y se resuelve a las dos semanas de interrumpirse la medicación ⁵⁸.

Trombocitopenia.

La trombocitopenia se define como la disminución del recuento plaquetario menor de 100×10^9 plaquetas/L de sangre. El diagnóstico de la trombocitopenia se evidencia por la presencia de equimosis o petequias, pero en algunos casos puede no observarse inicialmente ⁵⁹. Cientos de medicamentos han sido implicados en la patogénesis de la trombocitopenia inducida por una droga (TID). Sin embargo como aún no está dilucidado el mecanismo por el que colistina induce a una trombocitopenia, el autor Kupeli S. ⁶⁰, indicó que puede ocurrir por disminución en la producción de megacariocitos y/o por destrucción periférica de trombocitos. De acuerdo a Pichler ⁵⁷, la trombocitopenia es producida por la fase tardía de las respuestas inmunes mediadas por los linfocitos Th2, también conocido como reacción tipo IVb. En esta fase se produce un incremento de interleucina 5, mediada por los linfocitos Th2, que induce a una inflamación eosinofílica en los tejidos, el cual es el tipo de célula inflamatoria característica en muchas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Asimismo, de acuerdo a Kupeli ⁶⁰, la trombocitopenia asociada al uso de colistina aparece al

tercer día de tratamiento y el mejoramiento de esta RAM fue gradual tras la suspensión del antibiótico.

Diarrea asociada a antibiótico y asociada a *Clostridium difficile*.

Las diarreas asociadas a antibióticos (DAA) y diarreas asociadas a *Clostridium difficile* (DACD) se han notificado en prácticamente todos los agentes antibacterianos y también se debería considerar cuando se usa colistimetato de sodio ⁶¹. Los mecanismos por los cuales los antibióticos causan diarrea se deben a los efectos directos sobre la mucosa intestinal y a la reducción de la concentración de flora fecal ⁶². En el primero, el antibiótico puede producir una alteración morfológica de la mucosa intestinal como el acortamiento de las vellosidades intestinales ^{63,64}. En el segundo, la administración de antibióticos causa una alteración en la flora intestinal, lo que resulta en una pérdida de los procesos fisiológicos que involucran el metabolismo de los nutrientes como los carbohidratos ⁶⁴. Asimismo, la alteración de la flora del colon producto de la acción del antibiótico crea condiciones propicias para la adquisición y/o proliferación de *C. difficile*, el cual es responsable de sólo aproximadamente de 10% a 20% de los casos de DAA ⁶². Por último, algunos autores ^{63,65} indican que la DAA puede aparecer a las pocas horas hasta 6 u 8 semanas del inicio del tratamiento ⁶³ y la DACD puede comenzar durante el tratamiento antibiótico hasta 8 semanas de haber suspendido el tratamiento ⁶⁵.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Materiales.

III.1.1. Área de estudio.

La presente investigación se ejecutó en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM)- EsSalud, localizado en la ciudad de Lima-Perú, el cual es un hospital de nivel IV, con una capacidad de 1900 camas.

III.1.2. Población de estudio.

Se trabajó con toda la población de estudio que estuvo constituida por 47 pacientes hospitalizados que usaron colistina durante su permanencia en el servicio de cuidados intensivos adultos del HNERM en el periodo de marzo a octubre del 2016.

III.1.2.1. Criterios de inclusión.

- ✓ Pacientes hospitalizados en UCI que recibieron colistina como mono o politerapia de acuerdo al petitorio farmacológico vigente de EsSalud ²⁴.
- ✓ Pacientes con diagnóstico definitivo o presuntivo.

III.1.2.2. Criterios de exclusión.

- ✓ Pacientes hospitalizados de quienes no se tuvo acceso a las historias clínicas.
- ✓ Pacientes hospitalizados que recibieron tratamiento con colistina menor 72 horas.

III.1.3. Fuentes de información.

- ✓ Historias clínicas.
- ✓ Kardex de enfermería.
- ✓ Resultados de laboratorio.
- ✓ Cultivos.

III.1.4. Herramientas de recolección de datos.

- ✓ Formatos de seguimiento farmacoterapéutico de EsSalud (anexo 9.1).
- ✓ Formato de resultados de laboratorio de EsSalud (anexo 9.2).
- ✓ Formato de seguimiento de cultivos (anexo 9.3).

III.1.5. Herramientas para el análisis de datos.

- ✓ Publicación científica No. 554 *“Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud- CIE-10.*
- ✓ Formato del área de farmacia clínica de EsSalud para la identificación de problemas de salud relacionados al uso de los medicamentos (anexo 9.4).
- ✓ Formato de evaluación de la causalidad del reporte de reacción adversa de DIGEMID (anexo 9.5).
- ✓ Criterio RIFLE ³⁸ (figura 4).

III.2. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio **observacional, prospectivo y longitudinal.**

III.3. Metodología.

III.3.1. Selección y seguimiento de pacientes.

Diariamente se incorporó pacientes hospitalizados que cumplieron con los criterios de inclusión, a quienes se les hizo un seguimiento intensivo.

III.3.2. Recolección de la información.

Se realizó a través de los formatos mencionados en la sección III.1.5, los cuales sirvieron de soporte para filtrar los siguientes datos de interés:

- ✓ Datos del paciente: edad, peso, sexo, puntaje APACHE II basal, puntaje SOFA basal, fecha de ingreso, antecedentes médicos (alergias, hábitos nocivos, etc.), relato cronológico del hecho, tiempo de estancia en UCI, motivo de ingreso y enfermedades concomitantes.
- ✓ Datos de la indicación y pauta terapéutica: diagnóstico por el que se prescribe colistina, tipo de tratamiento antibiótico (empírico, definitivo, monoterapia o terapia combinada), frecuencia, dosis, vía de administración, horario y duración de la terapia con colistina. Para el caso de la dosificación de colistina se expresó en mg de actividad de colistina base (ACB)/kg/hora (ver conversión de dosis en la sección II.3 de generalidades).
- ✓ Resultados de pruebas de laboratorio, resultados de cultivos y antibiogramas para identificar si las cepas son multidrogo resistentes (MDR)*

*Se definió cepa multidrogo resistente como un patógeno que desarrolla resistencia hacia al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas ²⁷.

III.3.3. Análisis de la información recolectada.

Una vez obtenido los datos, estos se analizaron a través de las herramientas de la sección III.1.5. a fin de cumplir con los objetivos planteados:

Descripción de diagnósticos que fueron tratados con colistina.

- ✓ Se clasificó los signósticos de acuerdo a la publicación científica No. 554 -CIE 10 ⁶⁶.

Resultados de la terapia con colistina.

- ✓ Se definió la respuesta al tratamiento con colistina (ver tabla 4) en base al criterio microbiológico que se detalla en la tabla 5.

Tabla 4. Definición de respuesta favorable y no favorable de acuerdo al criterio microbiológico.

Tipo de respuesta al tratamiento	Respuesta microbiológica
Favorable	Efectiva
No favorable	Falla
Favorable/ No favorable	No determinado*

*Esta clasificación se detalla en la sección de resultados.

Tabla 5. Definición de respuesta microbiológica.

Efectiva	Fue definido como la erradicación del agente infeccioso (<i>P. aeruginosa</i> y/o <i>Acinetobacter sp.</i>) al final del tratamiento ²⁹ .
Falla	Fue definido como la persistencia del agente infeccioso (<i>P. aeruginosa</i> y/o <i>Acinetobacter sp.</i>) en por lo menos uno de los cultivos al final del tratamiento ²⁹ .
No determinado	Se incluyó los casos en los que no se obtuvo cultivo posterior debido a: -La evaluación clínica de acuerdo al criterio medico durante los días de uso de colistina. -Muerte del paciente aún infectado con <i>P. aeruginosa</i> o <i>A. baumannii</i> durante el tratamiento con colistina.

Mortalidad dentro de los 30 días.

- ✓ Se reportó la mortalidad dentro de los 30 días, es decir, el porcentaje de pacientes que fallecieron dentro de los 30 días de iniciado la terapia con colistina ⁵.

Reacciones adversas asociadas al uso de colistina.

- ✓ Se relacionó los problemas de salud con los medicamentos prescritos para cada paciente según fuentes de información* en el formato del área de farmacia clínica de EsSalud (anexo 9.4).
- ✓ Luego, para identificar el grado de causalidad de las RAM asociadas al uso de colistina se evaluó a través del algoritmo de Karch y Lasagna modificado (anexo 9.5), el cual es el formato de análisis aplicado según las directivas de EsSalud ⁶⁷. Asimismo, para dar soporte al puntaje otorgado en cada criterio del algoritmo se usó de apoyo los datos obtenidos de la sección III.3.2 y las siguientes fuentes de información:

*Fuentes de información: UptoDate, Dynamed, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), libros Meyler's Side Effects of Drugs ⁴⁵ y Stockley's Drug Interactions ⁵⁰ y publicaciones científicas encontradas en motores de búsqueda como PubMed, EBSCO Host, Proquest Central, etc.

- ✓ Para clasificar el grado de daño renal se usó el criterio RIFLE ³⁸ (ver figura 4) a través de la creatinina sérica (resultado disponible de las pruebas de laboratorio). Por lo tanto, riesgo se define como el aumento de la creatinina sérica en 1.5 veces su valor basal; injuria, como el aumento de la creatinina sérica en 2 veces su valor basal y falla, como el aumento de la creatinina en 3 veces su valor basal.

III.3.4. Análisis estadístico.

Posteriormente, la información analizada en el apartado III.3.3 se ingresaron y procesaron en el programa estadístico SPSS versión 20 a fin de obtener los resultados finales acorde a los objetivos planteados.

IV. RESULTADOS

IV.1. Características demográficas, características de la terapia, focos de infección y microorganismos.

Las siguientes características demográficas se encuentran resumidas en la tabla 6. Durante el periodo de estudio se incluyó 47 pacientes de la UCI adultos, de los cuales la mayoría fueron de sexo masculino (82.98%). Estos pacientes tuvieron una edad promedio de 63.91 (46.67-81.16) y la mayoría de ellos (82.98%) tuvo una edad mayor o igual a 51 años. El promedio de puntuación APACHE II al inicio de la admisión fue de 18.02 (13.53-22.51) y el 89.37% de los pacientes presentaron puntuaciones entre 15 y 24, el cual indica un riesgo de mortalidad entre 25% y 40% (ver tabla 7). El promedio de puntuación SOFA al inicio de la admisión fue de 7.49 (4.28-10.70). La estancia en la UCI promedio fue de 36 (16.39-56.51) días.

En 18 (38.30%) pacientes colistina fue iniciado empíricamente antes de obtener los resultados de los cultivos. De este grupo sólo en 10 pacientes se llegó a confirmar microbiológicamente la sospecha de la infección por bacterias gram negativas MDR. Por lo tanto, al término del estudio se encontró que 8 (17.02%) pacientes recibieron terapia empírica y 39 (82.98%) pacientes recibieron terapia definitiva de acuerdo al petitorio farmacológico de EsSalud (ver tabla 8). El promedio de días de tratamiento con colistina fue de 10 (5.94-14.69), el 48.94% de los pacientes usó colistina entre 6 y 10 días seguido de un 31.91% de pacientes que usó el antibiótico entre 11 y 15 días mientras que el 57.45% usó colistina por un periodo menor a 10 días (ver tabla 8). Los regímenes de dosificación más frecuentes fueron 5mg/kg de dosis de carga con 2.5mg/kg/Q12h de dosis de mantenimiento (46.81%; 22/47) seguido de 2.5mg/kg/Q12h de dosis de mantenimiento (14.89%; 7/47) (ver tabla 9). Se encontró que la mayoría de los pacientes (87.22%) recibió terapia combinada y dentro de este grupo se obtuvo con mayor frecuencia la terapia doble de colistina asociada a un carbapenem (53.19%), seguido de colistina asociado a tigeciclina (17.02%). Mientras que, para el caso de

terapia triple, colistina asociada a meropenem y tigeciclina representó 6.38% (ver figura 5).

Se encontró con mayor frecuencia la presencia de “1 solo foco de infección” (76.92%; 30/39). Considerando lo indicado, el foco de infección más frecuente fue la secreción bronquial (53.85%; 21/39) seguido de la sangre (12.82%; 5/39) (ver figura 6). Se encontró que las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* MDR (53.85%; 21/39) y *Pseudomonas aeruginosa* MDR (28.21%; 11/39) seguida de *Pseudomonas aeruginosa* sensible (12.82%; 5/39). También se encontró aislamientos dobles de *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* MDR con *Pseudomonas aeruginosa* MDR (2.56%; 1/39) y *Acinetobacter iwoffii* sensible con *Pseudomonas aeruginosa* MDR (2.56%; 1/39) (ver tabla 10).

Tabla 6. Resumen de las características demográficas de los pacientes que usaron colistina.

Paciente		Número total =47
Sexo, número (%)	Masculino	39 (82.98%)
	Femenino	8 (17.2%)
Edad (años)	[Rango]; (promedio \pm desviación estándar)	[46.67-81.16]; (63.91 \pm 17.24)
	Mayores o igual de 51 años	39 (82.98%)
Puntaje APACHE II basal. [Rango]; (promedio \pm desviación estándar)		[13.53-22.51]; (18.02 \pm 4.49)
Puntaje SOFA basal. [Rango]; (promedio \pm desviación estándar)		[4.28-10.70]; (7.49 \pm 3.21)
Días de estancia en la UCI (días)	[Rango]; (promedio \pm desviación estándar)	[16.39-56.51]; (36.45 \pm 20.06)

Tabla 7. Rangos de puntuación APACHE II basal de los pacientes que usaron colistina.

Puntuación APACHE II	Porcentaje de Mortalidad (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
0-4	4	0	0.00
5-9	8	4	8.51
10-14	15	1	2.13
15-19	25	23	48.94
20-24	40	19	40.43
25-29	55	0	0.00
30-34	75	0	0.00
mayor a 34	85	0	0.00
Total		47	100.00

Tabla 8. Características de la terapia con colistina (tipos de terapia y rangos de días de uso de colistina).

Paciente		Número total= 47
Tipos de terapia	Empírico	8 (17.02%)
	Definitivo	39 (82.98%)
Rangos de días de tratamiento con colistina	De 4 a 5 días	04 (8.51%)
	De 6 a 10 días	23 (48.94%)
	De 11 a 15 días	15 (31.91%)
	De 16 a 20 días	02 (4.26%)
	De 21 a 25 días	3 (6.38%)

Tabla 9. Tipos de regímenes de dosificación.

Tipo de dosis de carga	Tipo de dosis de mantenimiento	Frecuencia	%
5mg/kg 300mg ACB*	1.25mg/kg (75mg ACB) / Q12h	1	2.13
	2.5mg/kg (150mg ACB) /Q12h	22	46.81
	2.5mg/kg (150mg ACB) /Q24h	6	12.77
3.33 mg/kg 200mg ACB	1.67mg/kg (100mg ACB) /Q24h	4	8.51
2.5 mg/kg 150mg ACB	1.67mg/kg (100mg ACB) /Q24h	1	2.13
	1.67mg/kg (100mg ACB) /Q12h	1	2.13
	1.25mg/kg (75mg ACB) /Q12h	2	4.26
0 mg/kg 0mg ACB	1.67mg/kg (100mg ACB) /Q24h	1	2.13
	1.67mg/kg (100mg ACB) /Q12h	2	4.26
	2.5mg/kg (150mg ACB) /Q12h	7	14.89
Total		47	100.00

*ACB: Actividad de colistina base.

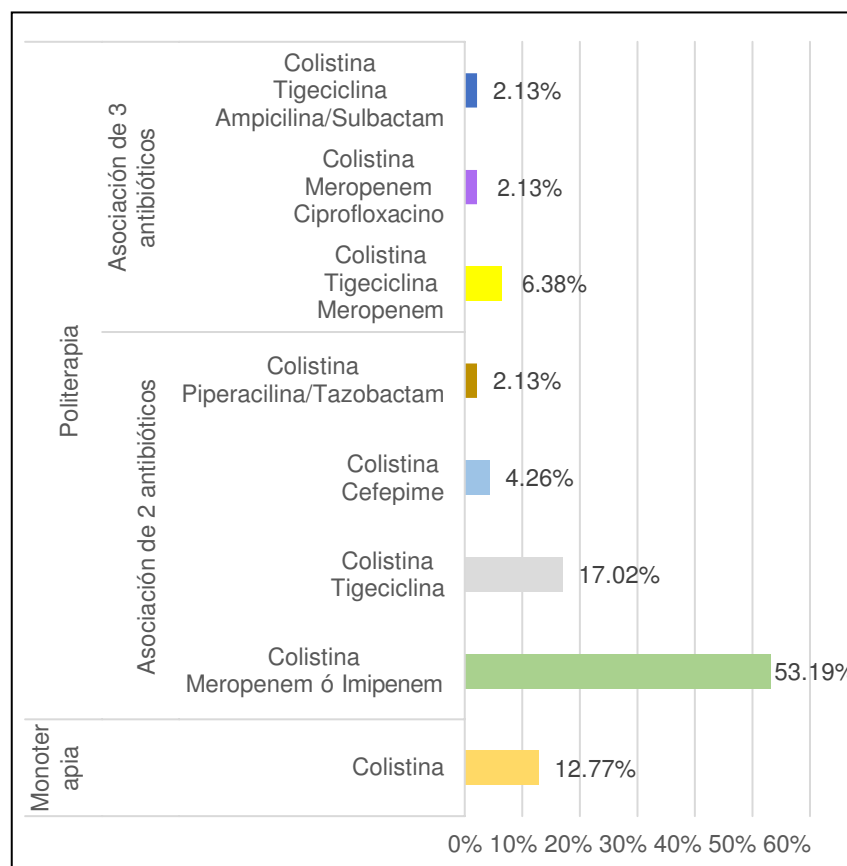


Figura 5. Tipos de terapia recibidas durante el tratamiento con colistina.

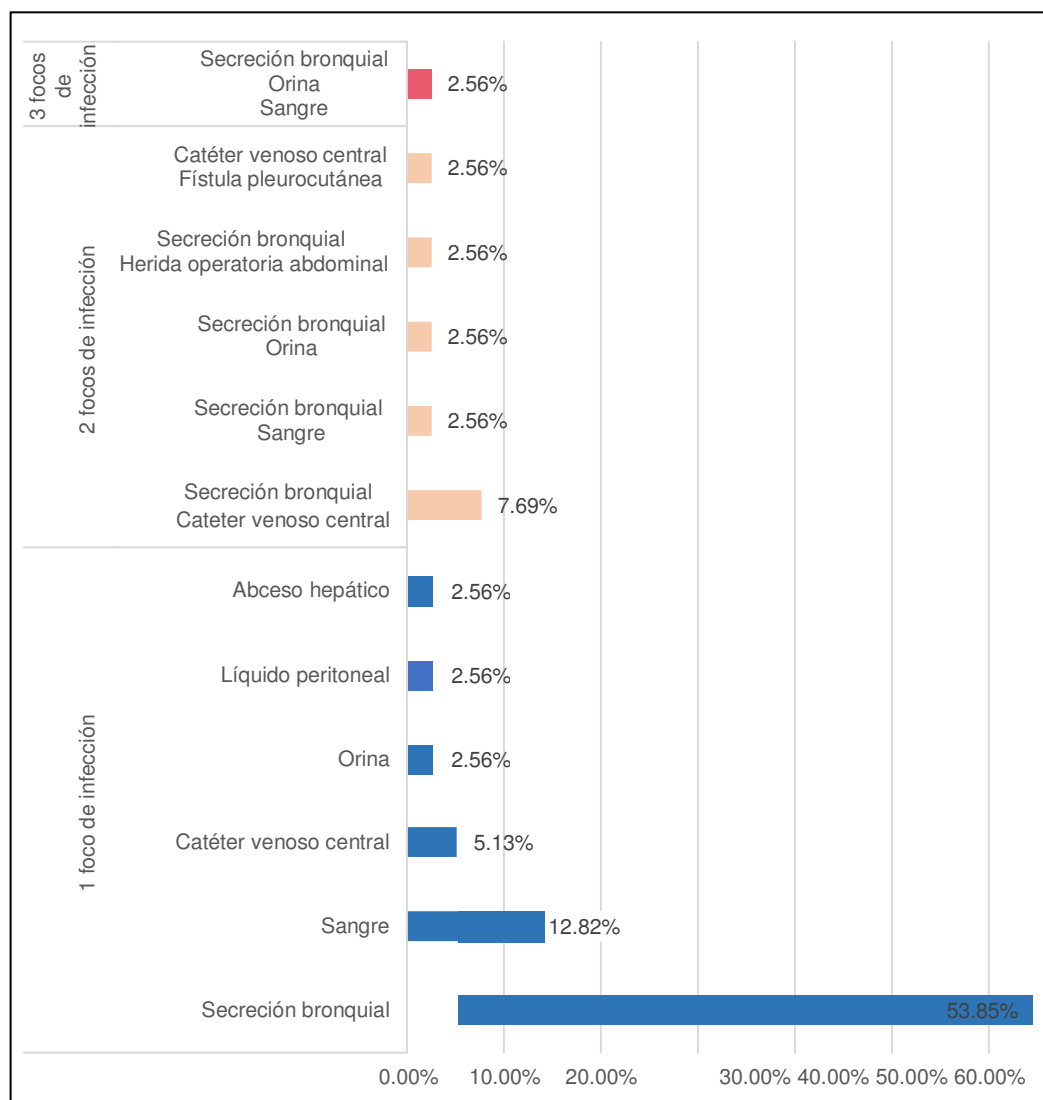


Figura 6. Tipos de focos de infección en el tratamiento definitivo con colistina.

Tabla 10. Tipos de bacterias aisladas que se encontró en el tratamiento definitivo con colistina.

Tipos de bacterias	Frecuencia	Porcentaje
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> MDR	21	53.85%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	11	28.21%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible*	5	12.82%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> MDR con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR **	1	2.56%
<i>Acinetobacter iwoffii</i> sensible con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR***	1	2.56%
Total	39	100.00%

*Corresponde a cinco de los diez pacientes con neumonía por *P. aeruginosa*.

**Corresponde al aislamiento doble encontrado en el paciente con neumonía por *P. aeruginosa* e infección relacionada con un CVC por *Acinetobacter*.

*** Corresponde al aislamiento doble encontrado en el paciente con neumonía e ITU por *P. aeruginosa* y bacteriemia por *A. iwoffii*.

IV.2. Diagnósticos que fueron tratados con colistina.

Dentro del grupo de paciente con tratamiento definitivo, colistina fue prescrito para tratar principalmente neumonía por *P. aeruginosa* (25.64%) y por *Acinetobacter* (28.21%) seguido de bacteriemia por *Acinetobacter* (5.13%). Además, como se aprecia en la tabla 11, se encontró más de un diagnóstico por el que se prescribió el antibiótico, es decir, el 71.49% (31/39) de los pacientes recibieron colistina por un solo diagnóstico mientras que el 17.95% (7/39) y 2.56% (1/39) de los pacientes recibieron el antibiótico por presentar 2 y 3 diagnósticos simultáneos respectivamente.

Por otro lado, dentro del grupo de pacientes con tratamiento empírico, colistina fue prescrito para tratar principalmente sospecha de neumonía (37.50%) y shock séptico (37.50%) por bacterias gram negativas MDR. Asimismo, como se aprecia en la tabla 12, se encontró hasta dos diagnósticos por el que se prescribió colistina, en otras palabras, el 75.00% (6/8) de los pacientes recibieron

colistina por un solo diagnóstico mientras que el 25.00% (2/8) de los pacientes recibieron el antibiótico por presentar 2 diagnósticos simultáneos.

Tabla 11. Diagnósticos para los cuales se prescribió colistina en el tratamiento definitivo.

		CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
1 diagnóstico	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i> *	J15.1	10	25.64
	Neumonía por <i>Acinetobacter</i>	J15.9	11	28.21
	Bacteriemia por <i>Acinetobacter</i>	A41.5	5	12.82
	Infección relacionada con un CVC**	A41.5	2	5.13
	ITU por <i>P. aeruginosa</i>	N39.0	1	2.56
	Infección en el líquido peritoneal por <i>P. aeruginosa</i>	K65.9	1	2.56
	Absceso hepático por <i>P. aeruginosa</i>	K75.0	1	2.56
2 diagnósticos	Neumonía por <i>Acinetobacter</i>	J15.9	2	5.13
	Infección relacionada con un CVC por <i>Acinetobacter</i>	A41.5		
	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	J15.1	1	2.56
	Infección relacionada con un CVC por <i>Acinetobacter</i>	A41.5		
	Neumonía por <i>Acinetobacter</i>	J15.9	1	2.56
	Bacteriemia por <i>Acinetobacter</i>	A41.5		
	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	J15.1	1	2,56
	ITU por <i>P. aeruginosa</i>	N39.0		
	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	J15.1	1	2.56
	Sepsis abdominal por <i>P. aeruginosa</i>	A41.5		
3 diagnósticos	Infección relacionada con un CVC por <i>Acinetobacter</i>	A41.5	1	2.56
	Fistula pleurocutánea por <i>Acinetobacter</i>	I28.0		
	Neumonía por <i>P. aeruginosa</i>	J15.1	1	2.56
	ITU por <i>P. aeruginosa</i>	N39.0		
	Bacteriemia por <i>A. iwoffii</i>	A41.5		
	Total		39	100.00

* Se encontró diez pacientes con neumonía, de los cuales cinco estuvieron infectados por *P. aeruginosa* sensible y el resto por *P. aeruginosa* MDR.

**Se encontró dos pacientes con infección relacionada con un CVC, de los cuales uno estuvo infectado por *P. aeruginosa* y el otro por *Acinetobacter*.

Tabla 12. Diagnósticos para los cuales se prescribió colistina en el tratamiento empírico.

		CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
1 diagnóstico	Sospecha de neumonía por bacterias gram negativas MDR	J15.1 ó J15.9	3	37.50
	Sospecha de shock séptico por bacterias gram negativas MDR	A41.9	3	37.50
2 diagnósticos	Sospecha de neumonía por bacterias gram negativas MDR	J15.1 ó J15.9	1	12.50
	Sospecha de shock séptico	A41.9		
	Sospecha de neumonía por bacterias gram negativas MDR Sospecha de ITU por bacterias gram negativas MDR	J15.1 ó J15.9 N39.0	1	12.50
Total			8	100.00

IV.3. Resultados de la terapia.

Se encontró que de los 39 pacientes que recibieron terapia definitiva con colistina, el 41.03% (16/39) obtuvieron una respuesta favorable al tratamiento, mientras que el 58.97% (23/39) obtuvieron una respuesta no favorable.

En la tabla 13 se detalla los casos de respuestas favorables y no favorables de acuerdo al criterio microbiológico durante el tratamiento con colistina.

Se encontró dos casos con respuesta microbiológica no determinada. A continuación, se detalla los criterios para considerarlos como respuesta microbiológica favorable:

Caso 1: Se consideró a dos pacientes quienes a pesar de no tener cultivos microbiológicos de secreción bronquial post tratamiento al antibiótico, según criterio medico clínicamente se observó mejoría de los signos de infección por *P. aeruginosa*, no fallecieron durante el tratamiento con colistina y a uno de ellos fue dado de alta de la UCI. Lo mencionado fue

uno de los motivos por el cual el médico no solicitó la orden para el cultivo post tratamiento durante el periodo el uso colistina.

Caso 2: Se consideró a tres pacientes quienes a pesar de no tener cultivos microbiológicos de secreción bronquial (primer paciente), cateter venoso central (segundo paciente) y en ambos focos de infección (tercer paciente) post tratamiento antibiótico, clínicamente se observó resolución de los signos de infección por *P. aeruginosa* (en el primer paciente) y *A. baumannii* (en los dos restantes) respectivamente además los pacientes fueron dados de alta de la UCI. Cabe precisar que estos criterios mencionados fueron determinantes para que el médico no solicite la orden para el cultivo post tratamiento durante el uso colistina.

Se encontró dos casos con respuesta microbiológica no determinada. A continuación, se detalla los criterios para considerarlos como respuesta microbiológica no favorable:

Caso 3: Se consideró a cuatro pacientes quienes no tuvieron un cultivo posterior. Culminaron el tratamiento con colistina; sin embargo, por criterio medico persistieron con mal pronóstico y signos de infección por *P. aeruginosa* en secreción bronquial en un paciente, por *A. baumannii/haemolyticus* en secreción bronquial en un paciente y por *A. baumannii/haemolyticus* en sangre en dos pacientes durante el uso de colistina.

Caso 4: Se consideró a doce pacientes aún infectados por *A. baumannii/haemolyticus* o *P. aeruginosa* quienes fallecieron durante el tratamiento con colistina. *A. baumannii* se aisló en sangre (3 pacientes), en secreción bronquial (1 paciente) y en secreción bronquial-CVC (1 paciente). Mientras *P. aeruginosa* se aisló en secreción bronquial (4 pacientes), en CVC (1 paciente) y en secreción bronquial-orina (1 paciente). Solo un paciente se infectó en CVC por *A. baumannii/haemoliticus* y en secreción bronquial por *P. aeruginosa*.

Tabla 13. Respuesta al tratamiento de acuerdo al criterio microbiológico durante el tratamiento.

Respuesta microbiológica	Tipo de respuesta al tratamiento	F (%)	F (%)
Favorable	Efectiva	11 (28.21%)	16
	No determinado	5 (12.82%)	(41.03%)
No favorable	Falla	7 (17.94%)	23
	No determinado	16 (41.03%)	(58.97%)
Total		39 (100%)	39 (100%)

IV.4. Mortalidad dentro de los 30 días.

Se obtuvo una mortalidad dentro de los 30 días de 51.06 % el cual representa 24 de 47 pacientes que fallecieron dentro de los 30 días de iniciada la terapia con colistina. Asimismo, de los 24 pacientes fallecidos, 14 representan los fallecidos durante el tratamiento definitivo (ver figura 7).

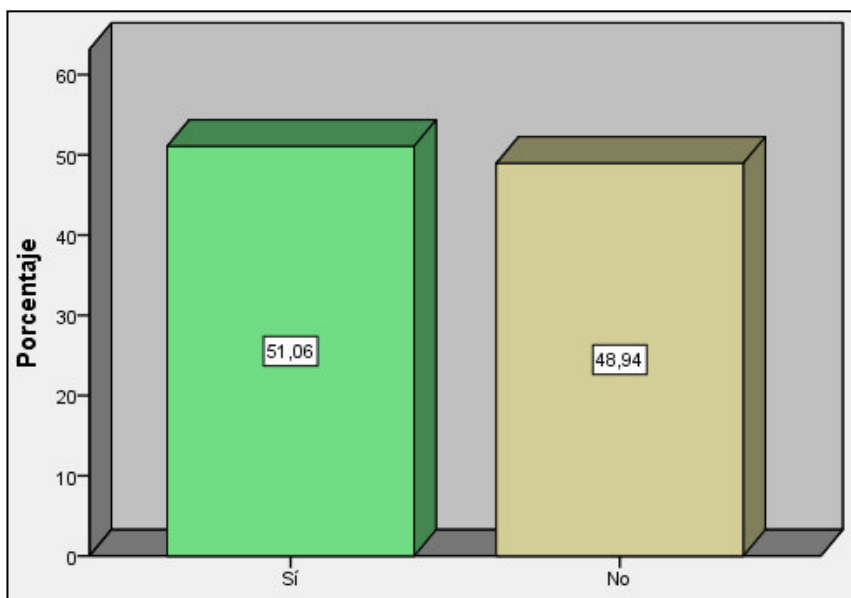


Figura 7. Porcentaje de mortalidad dentro de los 30 días.

IV.5. Reacciones adversas asociadas al uso de colistina.

La incidencia de **nefrotoxicidad** que se valuó mediante el criterio RIFLE fue de 61.70% (29/47). Luego de analizar por el algoritmo Karch y Lasagna modificado se obtuvo que solo el 21.28% (10/47) estuvo asociada al uso de colistina (ver tabla 14) por el puntaje otorgado. Solamente a uno de los tres pacientes que desarrollaron falla se le otorgó un puntaje de 5, mientras que a los nueve restantes se les otorgaron un puntaje de 4 que los clasifica como RAM posible.

A continuación, se detallará los factores que condicionaron para otorgarles dichos puntajes:

Para el puntaje 5, hubo secuencia temporal, es decir, el paciente experimentó riesgo de nefrotoxicidad a partir del tercer día de tratamiento, luego desarrolló injuria al cuarto día y finalmente desarrolló falla al octavo día de tratamiento con colistina. Además, hubo una disminución gradual de creatinina a partir del séptimo día de la suspensión del antibiótico que pudo estar asociado al mejoramiento de la función renal verificado a través de las pruebas de laboratorio.

Para el puntaje 4: en cuanto a los 09 casos restantes, la RAM apareció al quinto, séptimo y octavo día de tratamiento para los casos de riesgo, injuria y falla respectivamente. Sin embargo, para estos nueve casos no se pudo evaluar el efecto del retiro del antibiótico porque los pacientes fallecieron durante el tratamiento o días después de finalizar la terapia.

Para la evaluación de la existencia de causas alternativas, se obtuvo como sustento explicaciones más verosímiles como la edad, el puntaje APACHE, diabetes, hipertensión arterial, hipoalbuminemia y el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos como vancomicina.

Se debe agregar que la nefrotoxicidad se clasificó como reacción del tipo A porque este mecanismo puede ser precedido por su farmacología, es decir, así

como el efecto antibacteriano de colistina conlleva a la muerte bacteriana, el efecto tóxico renal también podría ser explicado por un mecanismo similar. Según la gravedad se clasificó como serio porque hubo un ajuste de dosis y reemplazo de vancomicina por linezolid.

Por otro lado, se encontró en total que 26 pacientes de 47 (55.32%) desarrollaron **alteraciones electrolíticas** de los cuales todos presentaron hipercloremia y de los demás se encontró a 2 pacientes (4.26%) con hiponatremia, 21 pacientes (44.68%) con hipokalemia, 4 pacientes (8.51%) con hipomagnesemia, 24 pacientes (51.06%) con hipocalcemia y 3 pacientes (6.38%) con hipofosfatemia. Luego de analizar la causalidad por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado se encontró que sólo 3 pacientes de los 26 (6.38%) desarrollaron alteraciones electrolíticas asociados al uso de colistina. Un paciente desarrolló hiponatremia con hipomagnesemia, otro paciente desarrolló hipokalemia con hipercloremia y finalmente un paciente desarrolló sólo hipokalemia. En las tablas del 15 al 20 se detalla el porcentaje de tipos de alteraciones electrolíticas de éstos tres pacientes. Asimismo, no se encontró pacientes con hipocalcemia ni hipofosfatemia que estuvieran asociados al uso de colistina. Es importante resaltar que a todas éstas alteraciones electrolíticas asociadas al uso de colistina, se les otorgó un puntaje de 4 que los clasificó como RAM posible.

Para la evaluación de la existencia de causas alternativas, se obtuvo como sustento explicaciones con mayor verosimilitud como patologías de base y el uso de medicamentos concomitantes que se detalla a continuación:

Para hiponatremia se encontró antecedentes como neumonía, sepsis y falla renal. Para hipomagnesemia se encontró el uso de caspofungina y tacrolimus. Para hipokalemia se encontró el uso de insulina e hipomagnesemia antes de iniciar el tratamiento con colistina. Finalmente, para hipercloremia se encontró que tenía diarrea y daño renal.

Además, todos los casos de alteraciones electrolíticas fueron clasificados como no serio a excepción de la hipomagnesemia ya que se requirió la administración

intravenosa de sulfato de magnesio como medida de soporte. Asimismo, fueron clasificadas como reacciones del tipo A.

Por otra parte, se encontraron 3 casos (6.38%) con **neurotoxicidad** tales como bloqueo neuromuscular y síndrome convulsivo de los cuales, luego de analizar la causalidad por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, no se encontró asociación con el uso de colistina. (ver tablas 21 y 22) por lo que al caso de bloqueo neuromuscular se le otorgó un puntaje de 3 que lo clasifica como RAM condicional y a los dos casos de síndrome convulsivo se les otorgó un puntaje de 01 y -02 que los clasifica como RAM condicional e improbable respectivamente.

En relación a la **eosinofilia** se encontraron 9 casos (19.15%) de los cuales luego del análisis a través del algoritmo de Karch y Lasagna modificado, sólo 3 casos (6.38%) estuvieron asociados al uso de colistina (ver tabla 23) porque se les otorgó un puntaje de 4 que los clasifica como RAM posible. Los factores que permitieron indicar este grado de causalidad fueron la secuencia temporal, es decir, la RAM apareció al día 8, 12 y 16 de iniciada la terapia con colistina y la resolución progresiva de los valores de eosinofilia dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión del antibiótico.

Para la evaluación de la existencia de causas alternativas relacionadas a eosinofilia, se obtuvo como sustento explicaciones más verosímiles como patologías de base y el uso de medicamentos concomitantes. Para un paciente fue el uso de ciprofloxacino y meropenem; el otro por el uso de linezolid y el último paciente presentó como antecedente adenocarcinoma. Es importante resaltar que la eosinofilia se clasificó como RAM no seria porque los pacientes no desarrollaron rash cutáneo ni lesiones a órganos que necesitaran alguna medida terapéutica. Asimismo, la eosinofilia se clasificó como reacción tipo B porque no está relacionada a la acción farmacológica del antibiótico, sino a posibles mecanismos inmunológicos causado por la exposición a uno o más medicamentos.

Se encontraron 19 casos (40.43%) de **trombocitopenia** de los cuales luego de analizar la causalidad por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, sólo un caso (2.13%) estuvo asociado al uso de colistina. (ver tabla 24) porque se les otorgó un puntaje de 4 que los clasifica como RAM posible. Los factores que permitieron indicar este grado de causalidad fueron el desarrollo de la RAM el día tres de tratamiento y el restablecimiento de los valores normales de plaqueta a la semana del retiro del antibiótico.

Para la trombocitopenia se obtuvo como resultado explicaciones alternativas con más versosimilitud el uso de imipenem y la injuria hepática como antecedentes. Cabe precisar que esta RAM se clasificó como no seria porque no se tomó medidas terapéuticas. Además, se clasificó la trombocitopenia como reacción tipo B, porque probablemente no depende del mecanismo de acción del antibiótico, sino de procesos inmunológicos.

Se encontraron 12 casos (25.53%) de **problemas gastrointestinales** como diarrea asociada al antibiótico (DAA) en 10 casos y diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) en 02 casos. Luego del análisis Karch y Lasagna modificado, sólo 06 casos (12.77%) estuvieron relacionados al uso colistina (05 relacionado a diarrea y 01 a DACD) (ver tablas 25 y 26) por el puntaje otorgado que los clasificó como RAM posible.

Para tres de los cinco casos con diarrea asociada a colistina se les otorgó un puntaje de 4 y fue clasificada como RAM seria porque fue necesario la suspensión del antibiótico concomitante y de la administración de nutrición enteral. El factor que permitió indicar este grado de causalidad fue la aparición de RAM al día dos, seis y diez después de iniciada la terapia con colistina. Mientras que para los dos casos restantes se les otorgó un puntaje de 5 y la RAM fue clasificada como no serio. El factor que permitió indicar este grado de causalidad fue la aparición de la diarrea al día seis y doce de iniciada la terapia con el antibiótico en estudio y desaparición gradual de la RAM al día seis y siete después de suspender colistina.

Además, para el único caso de DACD que se le otorgó un puntaje de 5, los factores que permitieron indicar este grado de causalidad fueron la secuencia temporal porque la diarrea apareció al día 4 de terapia y el mejoramiento gradual de la RAM debido al tratamiento de la misma. Se clasificó como una reacción adversa seria porque se necesitó medidas terapéuticas como el uso de metronidazol por 11 días, dieta a base de cocimiento de arroz y antidiarreicos como loperamida con lo cual disminuyó las deposiciones.

Asimismo, para la evaluación de la existencia de causas alternativas en los casos con DAA, se obtuvo como sustento otras explicaciones con más verosimilitud como el uso de meropenem para dos pacientes, el uso de tigeciclina en dos pacientes y el uso de meropenem como concomitancia para un paciente. Mientras que para el paciente con DAAC fue solo el uso concomitante con meropenem.

Ambos problemas gastrointestinales se clasificaron como RAM tipo A porque están relacionados con la farmacología secundaria del antibiótico, en otras palabras, representa una respuesta que puede ser precedido por la acción farmacológica del antibiótico (bactericida).

Tabla 14. Nefrotoxicidad analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Tipo de nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad total		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Nefrotoxicidad asociada a colistina**	
RIFLE	F* n=47	%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva		F* n=47	%
			F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%		
Riesgo (R)	04	8.51	00	0.00	02	4.26	02	2.13	00	0.00	00	0.00	02	4.26
Daño (I)	09	19.15	04	8.51	00	0.00	05	4.26	00	0.00	00	0.00	05	10.64
Falla (F)	05	10.64	00	0.00	02	4.26	03	2.13	00	0.00	00	0.00	03	6.38
Pérdida (L)	11	23.40	11	23.40	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00
ESKD (E)														
Total	29	61.70	15	31.91	04	8.51	10	21.28	00	0.00	00	0.00	10	21.28

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 15. Hiponatremia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hiponatremia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
02	4.26	01	2.13	00	0.00	01	2.13	00	0.00	00	0.00	01	2.13

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 16. Hipokalemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hipokalemia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
21	44.68	13	27.66	06	12.77	02	4.26	00	0.00	00	0.00	02	4.26

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 17. Hipercloremia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hipercloremia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
26	55.32	18	38.30	07	14.89	01	2.13	00	0.00	00	0.00	01	2.13

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 18. Hipomagnesemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hipomagnese mia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
04	8.51	02	4.26	01	02.13	01	2.13	00	0.00	00	0.00	01	2.13

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 19. Hipocalcemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hipocalcemia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
24	51.06	22	46.81	02	04.26	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00

*F: Frecuencia.

**RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 20. Hipofosfatemia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Hipofosfatemía		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
03	6.38	02	4.26	01	02.13	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 21. Bloqueo neuromuscular analizado por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Bloqueo neuromuscular		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
01	2.13	00	0.00	01	2.13	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 22. Síndrome convulsivo analizado por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Síndrome convulsivo		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Alteración electrolítica asociada a colistina**	
		RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva			
F* n=47	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F* n=47	%
02	4.26	02	4.26	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00	00	0.00

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 23. Eosinofilia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Eosinofilia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Eosinofilia asociada a colistina**	
F* n=47	%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva		F* n=47	%
		F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%		
09	19.15	06	12.77	00	0.00	03	6.38	00	0.00	00	0.00	03	6.38

F*: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 24. Trombocitopenia analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Trombocitopenia		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										Trombocitopenia asociada a colistina**	
F* n=47	%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva		F* n=47	%
		F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%		
19	40.43	13	27.66	05	10.64	01	2.13	00	0.00	00	0.00	01	2.13

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 25. Diarrea analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Diarrea		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										RAM asociada a colistina**	
F* n=47	%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva		F* n=47	%
		F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%		
10	21.28	02	4.26	03	6.38	05	10.64	00	0.00	00	0.00	05	10.64

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

Tabla 26. Diarrea asociada a *C. difficile* analizada por el algoritmo Karch y Lasagna modificado para encontrar la asociación de la RAM al uso de colistina.

Diarrea asociada a <i>C. difficile</i>		Clasificación de la RAM luego del análisis por Karch y Lasagna modificado										RAM asociada a colistina**	
F* n=47	%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definitiva		F* n=47	%
		F*	%	F*	%	F*	%	F*	%	F*	%		
02	4.26	01	2.13	00	0.00	01	2.13	00	0.00	00	0.00	01	2.13

*F: Frecuencia.

** RAM asociada al uso de colistina representa la suma de pacientes con RAM posible, probable y definitiva.

V. DISCUSIÓN

El presente estudio observacional prospectivo describió el uso de colistina en 47 pacientes de la UCI adultos del HNERM. A pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron **terapia definitiva** de acuerdo a las indicaciones del petitorio farmacológico de EsSalud ²⁴ se encontró un porcentaje menor de pacientes que inició un tratamiento empírico. De manera similar los estudios peruano y brasileño de Bruno ⁶ y Tanita et al. ⁶⁸ respectivamente reportaron que colistina también se usó como terapia empírica inicial. Según un estudio ⁶⁹ colistina puede ser considerado como terapia empírica inicial en caso de una NAV con inicio tardío si los datos microbiológicos sugieren alta probabilidad de infección por *A. baumannii* sensible a colistina. Asimismo, es importante resaltar que se decidió incluir a los pacientes que no se llegaron a confirmar microbiológicamente la sospecha de una infección por patógenos gram negativos MDR (**terapia empírica**) para evaluar las reacciones adversas desencadenadas durante el uso del antibiótico. Dentro del grupo de **bacterias**, la que se aisló con mayor frecuencia fue *Acinetobacter baumannii/ haemolyticus* MDR seguida de *P. aeruginosa* MDR. Similarmente, las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los estudios realizados en pacientes críticos tratados con colistina también fueron *A. baumannii* MDR y *P. aeruginosa* MDR ⁷⁰.

Con relación a los **diagnósticos**, los más frecuentes en el grupo de terapia definitiva fueron neumonía y bacteriemia por *P. aeruginosa* y/o por *Acinetobacter*. Mientras que para el grupo de terapia empírica fueron las sospechas de neumonía y shock séptico por bacterias gram negativas MDR. De manera similar, los diagnósticos más frecuentes encontrados en dos estudios ^{68,71} fueron la NAV y bacteriemia. Esta realidad, permite indicar que colistina se prescribe con mayor frecuencia según el petitorio farmacológico de EsSalud ²⁴, el cual refiere autorizarlo para tratar infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con multidrogorresistencia documentada.

En el presente estudio desde el punto de vista microbiológico se obtuvo **una baja respuesta favorable** con el uso de colistina. Estos resultados se podrían

explicar por la concentración mínima inhibitoria (CMI) de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* frente al antibiótico colistina como lo indica el autor Binh et al.⁷². Si bien es cierto durante el periodo de estudio los antibiogramas del HNERM no reportaron el CMI de ambas bacterias para colistina se conoce que este valor varía según la *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)⁷³ y la *Clinical Laboratories Standards Institute* (CLSI)⁷⁴. Para el primero, el punto de corte para *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* es 2mg/L mientras que para el segundo la sensibilidad y resistencia son ≤ 2 y ≥ 4 para ambas bacterias. Por lo que es de suma importancia incluir y tomar en consideración la evaluación del CMI en los antibiogramas porque actualmente se están registrando resistencias a colistina por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*⁷⁵⁻⁷⁷.

Por otro lado, en este estudio se evidenció una **amplia variabilidad de esquemas de dosificación** que también pudo haber influenciado en el resultado obtenido. Esto se puede reforzar mediante el estudio realizado por Dalfino et al.⁷⁸ en donde indica que una dosis alta e intervalos prolongados resulta en un tratamiento más efectivo. A pesar de que el presente estudio presentó datos demográficos y duración de tratamiento promedio similares a la investigación de Dalfino et al., no se obtuvo un alto porcentaje de respuesta favorable porque el 38.30% de los pacientes recibieron dosis de carga inferior a la propuesta por este autor. Asimismo, es importante considerar que aún no existe un consenso único o estandarizado de los regímenes de dosificación. Mientras Rosales et al.²⁵ recomienda administrar una dosis de carga de 6-9MUI (200-300mgACB); la European Medicine Agency (EMA)⁷⁹ sugiere administrar una dosis de carga de 9MUI (300mg ACB) a pacientes críticos.

En este estudio, el 53% de los pacientes usó colistina asociada a un carbapenem y el 2% de paciente recibió terapia asociada a sulbactam. Este **tipo de combinación terapéutica** también pudo ser otro factor que influenció en el resultado del tratamiento con colistina porque de acuerdo al estudio de Kengla⁸⁰, la terapia asociada a sulbactam demostró superioridad en términos de cura microbiológica.

En este estudio el 57.45% de pacientes **usó colistina menos de 10 días**, este factor también pudo influenciar de manera no favorable en el resultado final del tratamiento porque de acuerdo a Chastre et al.⁸¹ los tratamientos largos podrían ser más adecuados a fin de prevenir la reaparición de NAV causada por *P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*. Se debe tener en cuenta que la ficha técnica de la AEMPS⁶¹ recomienda que la dosis y duración de tratamiento deben ser acorde a la gravedad de la infección así como la respuesta clínica y se debe respetar las guías clínicas. Sin embargo, las guías *Sanford*⁸² y *Hopkins*⁸³ sólo indican los regímenes de dosificación, por lo que la duración de uso depende del criterio médico.

En el presente se obtuvo una alta tasa (51.06%) de **mortalidad dentro de los 30 días**, es decir 24 pacientes fallecieron dentro de los 30 días de iniciada la terapia con colistina y de los cuales 14 pacientes (29.9%) fallecieron durante el tratamiento. De manera similar, el estudio retrospectivo observacional peruano realizado por Saavedra⁵, quien evaluó la efectividad del uso de colistina en el HNERM a través de la mortalidad dentro de los 30 días, obtuvo un porcentaje de este parámetro de efectividad de 52.17% y según el autor fallecieron por shock séptico y falla multiorgánica. Sin embargo, en este estudio no se puede aseverar que la causa de mortalidad dentro de los 30 días sea por las infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* porque los pacientes presentaron otras comorbilidades e infecciones.

En el presente estudio, la incidencia de **nefrotoxicidad** asociada al uso de colistina luego del análisis por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado fue de 21.28%. De manera similar, un estudio prospectivo⁸⁴ realizado en la UCI encontró una incidencia de nefrotoxicidad de 39.3% durante el uso de colistina y el único factor de riesgo asociado fue la alta dosis de colistina administrada ($\geq 300\text{mg ACB/día}$) mientras que en otro estudio retrospectivo observacional⁷² se encontró que sólo el 21.4% desarrolló nefrotoxicidad durante el tratamiento al haberles administrado menor dosis diaria promedio de colistina (110mg ACB) en comparación con estudios previos. Asimismo, otro estudio retrospectivo⁸⁵ observacional llevado a cabo en la UCI, obtuvo un porcentaje de nefrotoxicidad

de 28.6% y los únicos factores de riesgos relacionados fueron la edad avanzada, altos niveles de creatinina basal, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adicionalmente, otros estudios ^{70,86,87} reportan que los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad son el género, puntaje de APACHE, hipoalbuminemia, enfermedad de fondo, uso de drogas nefrotóxicas concomitantes y duración de tratamiento con colistina.

Las causas alternativas que pudieron haber contribuido al desarrollo de la nefrotoxicidad para los 10 casos fueron la edad avanzada (en promedio 63.91 años), alto puntaje de APACHE II inicial (en promedio 18.02), enfermedades de fondo como diabetes e hipertensión y el uso de drogas nefrotóxicas concomitantes (excepto para el único caso con puntaje 5) como vancomicina ⁸⁸ y la hipoalbuminemia ^{70,86,89}. Además, en este estudio la nefrotoxicidad de acuerdo a la gravedad fue clasificada como seria porque se realizó un ajuste de dosificación lo cual también es reportado por los investigadores Spapen et al. ⁷⁰ y Landersdorfer et al. ⁹⁰. Otro criterio a tomado en cuenta es el reemplazo por drogas menos nefrotoxicas como es el caso de vancomicina por linezolid ^{88, 91}.

Es importante resaltar que la monitorización de la función renal y el ajuste de dosificación (antes y durante el tratamiento) pudieron ser los factores principales para obtener una baja incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso de colistina como también lo refuerzan Spapen et al. ⁷⁰. Asimismo, el periodo corto de tratamiento con colistina (≤ 10 días) en el 57.45% de los pacientes también pudo ser un factor que permitió obtener una baja incidencia de nefrotoxicidad asociado al uso de colistina. Según Ordoeí et al ⁹², el estudio realizado por Hartzell et al. ⁹³ permitió sugerir que la duración de tratamientos cortos con colistina podría ayudar a disminuir la tasa de ocurrencia de nefrotoxicidad al encontrar que tratamientos por más de 14 días causaron 3.7 veces más probabilidades de desarrollar riesgo, injuria o falla según el criterio RIFLE.

Con relación a los pacientes que desarrollaron **alteraciones electrolíticas**, solo 3 pacientes (6.38%) desarrollaron hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia e hipercloremia asociado a colistina. De manera similar se encontró un estudio⁴²

que reportó un 52% de hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesia y el segundo⁴³ solo reporta los efectos adversos por cada paciente, es decir, tres desarrollaron hipokalemia, dos tuvieron episodio de hipocalcemia, dos tuvieron hiponatremia y dos, hipomagnesemia. Sin embargo, el presente estudio y los encontrados difieren por el tipo de población y algunas RAM no encontradas como hipofosfatemia e hipocalcemia. Además, solo se encontró una publicación de O'Connor ⁴⁴ que reportó el caso de un paciente que desarrollo hipercloremia tras la administración de polimixina B. Es importante resaltar que se decidió evaluar la posibilidad del desarrollo de esta RAM porque colistina es estructuralmente semejante a polimixina B ⁹⁴.

En este estudio dentro de las causas alternativas para las alteraciones electrolíticas se encontraron diversas patologías de fondo como daño renal, sepsis, neumonía y problemas gastrointestinales de igual manera lo mencionan Padhi et al ⁹⁵, UptoDate ⁹⁶ y Bandak et al.⁹⁷ También se encuentra el uso simultáneo de otros medicamentos como diuréticos ⁹⁸, inmunosupresores ^{99,100} y antibióticos ⁹⁶.

Con relación a la gravedad de la hipomagnesemia, en este estudio se clasificó como sería así como lo indica el estudio de Shoemaker ¹⁰¹ donde sugiere la suplementación de sulfato de magnesio como intervención.

En este estudio no se encontró ningún caso de **neurotoxicidad** asociado al uso de colistina luego de analizar la causalidad por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. De manera similar, el estudio meta-análisis conducido por Chen et al. ¹⁰² indica que hasta la fecha no hay investigaciones que reporten resultados de neurotoxicidad. Este último dato, por ser una prueba científica relevante ¹⁰³, apoya de manera consistente el resultado obtenido en el presente estudio.

A continuación, se agrupó las causas alternativas que explicaron mejor los problemas neurotóxicos. Primero, para el caso de bloqueo neuromuscular, la interacción de vecuronio con colistina ^{104,105} condicionó para clasificarlo como RAM condicional. Segundo, en los otros dos casos con síndrome convulsivo, la

secuencia temporal (síntoma anterior al inicio del tratamiento con colistina), el uso de previo de imipenem que potencialmente puede producir convulsiones en pacientes con este trastorno del sistema nervioso ¹⁰⁶ y el antecedente del síndrome convulsivo condicionaron para clasificarlo como RAM condicional e improbable respectivamente

En el presente estudio solo se encontraron 3 casos de **eosinofilia** asociados al uso de colistina. De manera similar, se identificaron estudios limitados que reportan este efecto adverso. Por ejemplo, el estudio publicado en 1970 por Koch et al. ⁵⁵ reportó que la incidencia de reacciones alérgicas como eosinofilia relacionadas a colistina fueron 1.6%. Recientemente, un estudio reporte de caso publicado por Myint et al. ⁵⁶ reportó que un paciente desarrolló eosinofilia luego de la administración de varios medicamentos (meropenem, fluconazol, tizanidina y polimixina B) incluido colistina.

Dentro de las causas alternativas que también pudieron haber influenciado fueron el uso de otros antibióticos concomitantes ^{91,107,108} con el mismo potencial de desarrollar este efecto adverso y la presencia de tumores como también se reporta en el motor de búsqueda científico UptoDate ⁵³. Además, de acuerdo a la gravedad este estudio fue similar a lo que reportó Myint et al. ⁵⁶ como RAM no seria.

Asimismo, en este estudio se encontró solo un caso de **trombocitopenia** asociada a colistina en el cual no fue necesario tomar ninguna medida terapéutica a diferencia del único estudio ⁶⁰ encontrado en el que se requirió transfusión de plaquetas para controlar la hemorragia. Por tal motivo se difiere por la gravedad de la RAM.

En relación a las causas alternativas, en este estudio fueron el uso concomitante con carbapenem ¹⁰⁶ (RAM poco frecuente) y el daño hepático como antecedente patológico ^{109,110} como también lo mencionan la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Mitchell et al. y Peck et al.

Por último, en este estudio también se encontraron 6 casos de problemas gastrointestinales como la **diarrea asociada a antibiótico** (DAA) y la **diarrea asociada a *Clostridium difficile*** (DACD). Algunos estudios de revisión encontrados sólo indican que tanto los desórdenes gastrointestinales leves ²⁰ y la colitis pseudomembranosa causado por colistina son clasificados dentro de reacciones adversas no frecuentes ^{111,112}. Asimismo, Singh et al. ¹¹³, indicaron que el uso prolongado de colistina puede causar sobreinfección bacteriana o fúngica, incluyendo diarrea asociada a *C. difficile* y según Falagas et al. ¹¹² esta última es un efecto adverso potencial raro. También se encontró un estudio prospectivo de cohorte ¹¹⁴ en el cual se reporta que la ocurrencia DAA y DACD no fueron significativamente diferentes entre un grupo tratado con colistina y otro con tratamiento comparador, lo cual apoya el hecho de que cualquier antibiótico puede causar DAA y DACD como también lo indica la AEMPS ⁶¹.

Dentro de las causas alternativas para el desarrollo de ambos problemas gastrointestinales se encuentran el uso de antibióticos citados en la Agencia Española de Medicamentos ^{108, 115}.

Con relación a la gravedad, en el presente estudio los casos de DAA que se clasificaron como seria similarmente lo reporta el estudio de Mondejar ¹¹⁶ en donde se reportó que la administración de nutrición enteral puede asociarse al desarrollo de diarrea. El caso de DACD se clasificó como serio por las medidas terapéuticas que también son sugeridas por Gonzáles ⁶⁵ en relación al uso de metronidazol, por Materan y Guzmán LG ^{117,118} en relación al consumo de cocimiento de arroz y por Benedí J. ¹¹⁹ en relación al uso de antidiarreicos.

VI. CONCLUSIONES

1. Se identificó que la prescripción del antibiótico colistina en la UCI coincide en su mayoría (82.98%) con las indicaciones del petitorio farmacológico de EsSalud siendo los diagnósticos más frecuentes neumonía y bacteriemia por *P. aeruginosa* y/o *Acinetobacter*.
2. Se obtuvo una baja respuesta microbiológica al tratamiento con colistina (41.03%) probablemente por el incremento de la resistencia bacteriana por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*, los amplios esquemas de dosificación, el tipo de combinación terapéutica y al alto porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento corto con colistina
3. Se identificó una alta mortalidad dentro de los 30 días (51.06%) probablemente por la condición crítica asociada a las comorbilidades de los pacientes tratados con colistina.
4. La nefrotoxicidad (21.28%) continúa siendo una de la RAM más comunes, pero su incidencia ha disminuido probablemente por la monitorización de la función renal, ajuste de dosis oportuna y periodos cortos de tratamiento con colistina. También se encontraron otras RAM posibles como problemas gastrointestinales (12.77%), eosinofilia (6.38%), alteraciones electrolíticas (6.38%) y trombocitopenia (2.13%) con menor frecuencia.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar realizando estudios prospectivos de uso de colistina por un periodo mayor al estudiado para captar más pacientes.
2. Realizar nuevos estudios que evalúen la seguridad del uso de colistina con énfasis en:
 - a. Otras reacciones que se puedan detectar durante su administración, como la hepatotoxicidad en pacientes críticos o en otro tipo de población.
 - b. La neurotoxicidad, pero en otras áreas diferente de la UCI para evidenciar claramente la RAM ya que la sedación en la mayoría de los pacientes del presente estudio fue una limitante.
3. Realizar estudios prospectivos de efectividad con grupos comparativos (grupo de pacientes con resultados favorable vs grupo con resultado no favorable) a fin de analizar estadísticamente e identificar qué características poblacionales y situaciones clínicas influenciaron en la respuesta al tratamiento con colistina en los pacientes críticos peruanos.
4. Sugerir al área de estudio (HNERM) la incorporación de antibiogramas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* donde se pueda evidenciar la susceptibilidad a colistina a fin de valorar cuál es la incidencia actual de resistencia de estas bacterias a colistina en el Perú.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017 [Cited 2018 Jul]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Paz E, Ponce D, Ramírez R. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. Acta Med Per [Internet] 2008 [Cited 2018 Jul]; 25(3):140-147. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n3/a04v25n3.pdf>
4. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: An Antibiotic and Its Role in Multiresistant Gram-negative Infections. Acta Med Indones - Indones J Intern Med [Internet] 2015 April [Cited 2018 April]; 47(2): 157-68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260559>
5. Saavedra H. Factores asociados a la nefrotoxicidad de colistina intravenosa en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos multidrogorresistentes en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati MartinsEsSalud, 2010 [Tesis]. Trujillo: Trujillo University; 2011. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2461>
6. Bruno Calixto. Uso de colistina en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período febrero a agosto 2012 [Tesis]. Lima: San Marcos University; 2015.
7. Norma técnica de los servicios de cuidados intensivos e intermedio [Internet]. Perú: Ministerio de Salud; 2005. [Cited 2018 Jul]. Available from:

https://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/32A_RM_N_489_2005_MINSA_UCI_y_servicios_de_cuidados_intensivos_intermedios.pdf

8. Lange M, Reyes M, Sosa L, Ojeda J. [Utility of the APACHE II Score in Intensive Therapy] [Internet]. Argentina: Northeastern National University; 2006 [Cited 2018 Jul]. Available from: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>

9. Mata J. [Prognostic Scales in the Intensive Care Unit]. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina crítica y Terapia Intensiva [Internet] 2012 Oct-Dec [Cited 2018 Jul]; 26(4):234-241. Spanish. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2012/ti124h.pdf>

10. Medscape [Internet]. New York: APACHE II Scoring System. 2011 [Cited 2018 Jul]. Available from: <https://reference.medscape.com/calculator/apache-ii-scoring-system>

11. Lopes F, Peres D, Bross A, et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA [Internet] 2001 Oct [Cited 2018 Jul]; 286 (14): 1754 - 1758. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194262>

12. Montejo J, García A, Marco P, Ortiz C. Manual de medicina intensiva. [Internet] 5 ed. España: Elsevier España; 2016. p.3. [Cited 2018 Jul]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=uqq2DQAAQBAJ&pg=PA3&dq=sofa+puntuaci%C3%B3n&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwjD0fr1iebbAhWDjIkKHdbnCfgQ6AEIRDAF#v=onepage&q=sofa%20puntuaci%C3%B3n&f=false>

13. UPTODATE [Internet]. United State: Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention 2018 [Cited 2018 Jul]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infections-and->

antimicrobiana-resistance-in-the-intensive-care-unit-epidemiology-and-prevention

14. Joseph P. Lynch III, George G. Zhanel, Nina M. Clark. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [Cited 2018 Jul]; 38(03): 311-325. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1599225>
15. Gupta N, Gandham N, Jadhav S, Nath Mishra R. Isolation and identification of *Acinetobacter* species with special reference to antibiotic resistance. *J Nat Sci Biol Med* [Internet] 2015 Jan-Jun [Cited 2018 Jul]; 6(1):159-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367029/>
16. Jain AL, Harding CM, Assani K, Shrestha CL, Haga M, Leber A, et al. Characteristics of invasive *Acinetobacter* species isolates recovered in a pediatric academic center. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 22 [cited 2018 Nov 4];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957376/>
17. Alnour TMS, Ahmed-Abakur EH. Multidrug Resistant *Pseudomonas* (P) *aeruginosa*: Medical Impact, Pathogenicity, Resistance Mechanisms and Epidemiology. *JSM Microbiology* [Internet]. 2017 Oct [Cited 2018 Jul]; 5(3): 1046. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Eltayib_Ahmed/publication/324475086_Multidrug_Resistant_Pseudomonas_P_aeruginosa_Medical_Impact_Pathogenicity_Resistance_Mechanisms_and_Epidemiology/links/5acef596aca2723a334453a_b/Multidrug-Resistant-Pseudomonas-P-aeruginosa-Medical-Impact-Pathogenicity-Resistance-Mechanisms-and-Epidemiology.pdf?origin=publication_detail.
18. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*

- [Internet]. 2006 [cited 2018 Nov 4];55(12):1619–29. Available from: <http://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46747-0>
19. Tran TB, Tony Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents*. [Internet] 2016 Dec 82 [Cited 2018 Jul]; 48(6): 592–597. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154767/>
 20. Gupta S, Govil D, Kakar PN, Prakash O, Arora D, et al. Colistin and polymyxin B: A re-emergence. *Indian J Crit Care Med* [Internet] 2009 Apr-Jun [Cited 2018 Jul]; 13(2): 49–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19881183>.
 21. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Mar 25 [cited 2018 Nov 4];60(4):2443–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808237>
 22. Grégoire N, Aranzana-C, Magréault S, Marchand S, Couet W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. *Clin Pharmacokinet* [Internet] 2017 Dec [Cited 2018 Jul]; 56(12):1441-1460. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550595>
 23. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. Colistín en la era post-antibiótica. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Nov 4];33(2):166–76. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182016000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 24. Resolución de Gerencia General N° 878-GG-ESSALUD-2014. Perú: ESSALUD [Internet]. 2014. Available from: http://www.essalud.gob.pe/downloads/empresarial/petitorio/RGG_878_2014.pdf

25. Rosales R, Rojas L, Zamora F, Izquierdo G, Benavides C, González C. [The challenge in colistin dosing: update of available recommendations]. *Rev. chil. infectol* [Internet] 2018 [Cited 2018 Jul]; 35(2):105-116. Spanish. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182018000200105&lng=es&nrm=iso&tlng=es

26. Armijo J, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: García A, Gandía L, eds. *El ensayo clínico en España*. Madrid: Farmaindustria, 2001: 163-90. Available from: <https://autismodiario.org/wpcontent/uploads/2013/10/Ensayo-cl%C3%ADnico-Reacciones-adversas.pdf>

27. Çetin ÇB, Özer Türk D, Şenol Ş, Dinç Horasan G, Tünger Ö. Colistin efficacy in the treatment of multidrug-resistant and extremely drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Turk J Med Sci* [Internet] 2016 [Cited 2018 Jul]; 46: 1379-84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27966301>

28. Yılmaz GR, Baştuğ AT, But A, Yıldız S, Yetkin MA, Kanyılmaz D, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug-resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother* [Internet] 2013 Feb [Cited 2018 Jul]; 19(1):57-62. Available from: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(13\)70180-6/pdf](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(13)70180-6/pdf)

29. Katip W, Meechoui M, Thawornwittayakom P, Chinwong D, Oberdorfer P. Efficacy and Safety of High Loading Dose of Colistin in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med* [Internet] 2017 Jan [Cited on 2018 Jul]; 1: 885066617725694. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28820037>

30. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis* [Internet] 2014 Jul [Cited 2018 Jul]; 1;59(1):88-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700659>

31. World Health Organization [Internet]. Ginebra: [Adverse effects and interactions]; 2017 [Cited 2018 Jul]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>

32. Calis KA, Sidawy EN, Young LR. CHAPTER 25 - Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of Clinical Pharmacology (Second Edition) [Internet]. Burlington: Academic Press; 2007 [cited 2018 Nov 4]. p. 389–402. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123694171500651>

33. Decreto Supremo N° 016-2011-SA: Reglamento para el registro, control y Vigilancia sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios [Internet]. Perú: El Peruano; 2011. [Cited 2018 Jul]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/OPMSCMS/Archivos/DS016-2011-MINSA.pdf>

34. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ [Internet]. 2003 Nov 22 [cited 2018 Nov 4];327(7425):1222–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC274067/>

35. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. Nurs Stand [Internet] 2016 Aug [Cited 2018 Jul]; 10;30(50):53-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507394>

36. Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. PSAP [Internet] 2015 [Cited 2018 Jul]; CNS/Pharmacy Practice. Available from: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf>

37. RESOLUCIONDIRECTORALN813-2000-DG-DIGEMID.pdf [Internet]. [cited 2018 Nov 4]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RESOLUCIONDIRECTORALN813-2000-DG-DIGEMID.pdf>

38. Pike M, Saltiel E. Colistin- and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract.* [Internet] 2014 Dec [2018 Jul]; 27(6):554-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237156>
39. Cho AY, Yoon HJ, Lee JC, Kwak JY, Lee KY, Sun IO. Comparison of clinical characteristics of patients with acute kidney injury after intravenous versus inhaled colistin therapy. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Nov 4];35(4):229–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142267/>
40. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* [Internet] 2013 [Cited 2018 Jul]; 13: 380. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-380>
41. Mendes CAC, Burdmann EA. [Polymyxins - review with emphasis on nephrotoxicity]. *Rev Assoc Med Bras* (1992) [Internet] 2009 Dec [cited 2018 Nov 4]; 55(6):752–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191233>
42. Alan S, Yildiz D, Erdeve O, Cakir U, Kahvecioglu D, Okulu E, et al. Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Perinatol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Nov 4];31(12):1079–86. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/24584997>
43. Al-lawama M, Aljbouir H, Tanash A, Badran E. Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* in neonates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet] 2016 [Cited 2018 Jul]; 15:8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/294089865_Intravenous_Colistin_in_the_treatment_of_multidrug-resistant_Acinetobacter_in_neonates

44. O'Connor DT, Stone RA. Hyperchloremia and negative anion gap associated with polymyxin B administration. *Arch Intern Med* [Internet] 1978 Mar [Cited Jul 2018]; 138(3):478-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/204265>
45. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Elsevier; 2015. 7629 p.
46. Lee H-Y, Chiu C-H. Efficacy and safety of using colistin in neonates. *Pediatrics & Neonatology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2018 Nov 4];58(6):473–4. Available from: [https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572\(17\)30652-6/fulltext](https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572(17)30652-6/fulltext)
47. İpek MS, Aktar F, Okur N, Celik M, Ozbek E. Colistin use in critically ill neonates: A case–control study. *Pediatrics & Neonatology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2018 Nov 4];58(6):490–6. Available from: [https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572\(17\)30176-6/fulltext](https://www.pediatr-neonatology.com/article/S1875-9572(17)30176-6/fulltext)
48. Wadia S, Tran B. Colistin-mediated neurotoxicity. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014 Sep 6 [cited 2018 Nov 4];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158225/>
49. Nigam A, Kumari A, Jain R, Batra S. Colistin neurotoxicity: revisited. *BMJ Case Rep*. [Internet] 2015 Jul [Cited 2018 Jul]; 23;2015. pii: bcr2015210787. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206782>
50. Stockley I. *Stockley's Drug Interactions*. USA: Pharmaceutical Press Editorial; 2008. 141-142. p.
51. Claus BOM, Snauwaert S, Haerynck F, Van Daele S, De Baets F, Schelstraete P. Colistin and neurotoxicity: recommendations for optimal use in cystic fibrosis patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2018 Nov 4];37(4):555–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0077-4>

52. Sengupta P, Biswas S. Colistin-Induced Myasthenic Syndrome in a Patient with End-stage Renal Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet] 2018 April [Cited 2018 Jul]; 29(2):435-439. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29657216>

53. UPTODATE [Internet]. United State: Approach to the patient with unexplained eosinophilia. 2018 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia?search=approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia%2B&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

54. Franco NCB, Huerta López JG, Hernández JAG. Diagnóstico diferencial de la eosinofilia periférica y nuevas opciones de tratamiento. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 4];21(2):63–71. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37666>

55. Koch J, Sidel V, Federman E, Kanarek P, Finner D, Eaton A. Adverse effects of sodium colistimethate. *Annals of Internal Medicine* [Internet] 1970 Jun [Cited 2018 Jul]; 72 (6): 857-868. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.876.5931&rep=rep1&type=pdf>

56. Myint T, Evans ME, Burgess DR, Greenberg RN. Respiratory Muscle Paralysis Associated with Colistin, Polymyxin B, and Muscle Relaxants Drugs: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet] 2016 Mar [Cited 2018 Jul]; 4(1):2324709616638362. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27047979>

57. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. *Drug Hypersensitivity* [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 4];168–89. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/104199>

58. García Suárez J, Burgaleta Alonso de Ozalla C, de Miguel Llorente D, López Rubio M. Protocolo diagnóstico de la eosinofilia. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2018 Nov 4];8(52):2780–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541201705240>
59. Ten B, Huisman A, Van den Bemt PM, et al. [Drug-induced thrombocytopenia]. Drug Safety [Internet] 2006 [Cited 2018 Jul]; 29(8):713-721. Spanish. Available from: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farmaweb230.htm>
60. Kupeli S. Colistin-related thrombocytopenia. Platelets [Internet]. 2015 Nov 17 [cited 2018 Nov 4];26(8):812–3. Available from: <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1004044>
61. AEMPS [Internet] Barcelona: Ficha técnica colistimetato de sodio ACCORD 1 Millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG; 2016 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80898/FT_80898.html
62. Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics-continuing education article. J Pharm Pract [Internet] 2013 Oct [Cited 2018 Jul]; 26(5):476-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24064436>
63. Guirao J, Arias J. Infecciones quirúrgicas. [Internet]. España: Aran Ediciones SL; 2006. p 411-413. [Cited 2018 Jul]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=92A416emBjcC&pg=PA412&dq=diarrea+asociada+a+antibi%C3%B3ticos+y+inicio+de+la+diarrea&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwiU1sqQn43cAhVESlMKHcZXBdoQ6AEIJzAA#v=onepage&q=diarrea%20asociada%20a%20antibi%C3%B3ticos%20y%20inicio%20de%20la%20diarrea&f=false>

64. Navas E. [Antibiotic associated diarrhea. [Internet] 2004 Mar-Apr [Cited 2018 Jul]; 3 (2):45-49. Spanish. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-articulo-diarrea-asociada-antibioticos-70000179>

65. González N, Gómez J, Martínez J. Diagnosis, treatment and control of *Clostridium difficile* infection. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet] 2005 [Cited 2018 Jul];40(5):310-9. Spanish. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-diagnostico-tratamiento-control-infeccion-causada-13078897>

66. Organización Panamericana de la Salud Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. - 10a. revisión. Washington, D.C.: OPS, © 1995

67. IETSI [Internet]. [cited 2018 Nov 5]. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/farmacov_tecnov.html

68. Tanita MT, Carrilho CMD de M, Garcia JP, Festti J, Cardoso LTQ, Grion CMC. Parenteral colistin for the treatment of severe infections: a single center experience. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 4];25(4):297–305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031873/>

69. Samrah S, Bashtawi Y, Hayajneh W, Almomani B, Momany S, Khader Y. Impact of colistin-initiation delay on mortality of ventilator-associated pneumonia caused by *A. baumannii*. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2016 Oct 31 [Cited Jul 2018];10(10):1129–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27801377>

70. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. Annals of Intensive Care [Internet]. 2011 May 25 [cited 2018 Nov 4];1(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-14>

71. Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical Experience of Colistin-Glycopeptide Combination in Critically Ill Patients Infected with Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Nov 4];58(2):851–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910896/>
72. Binh NG, Hayakawa K, Co DX, Tuan ND, Anh NH, Thuy NTH, et al. The efficacy and nephrotoxicity associated with colistin use in an intensive care unit in Vietnam: Use of colistin in a population of lower body weight. *Int J Infect Dis* [Internet] 2015 Jun [Cited 2018 Feb]; 35:18–23. Available from: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(15\)00081-8/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(15)00081-8/pdf)
73. EUCAST: Clinical breakpoints [Internet]. [cited 2018 Nov 4]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
74. M100Ed28 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th Edition [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [cited 2018 Nov 4]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
75. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol* [Internet] 2016 [Cited 2018 Jul]; 42(2):276–92.
76. Aydın M, Ergönül Ö, Azap A, Bilgin H, Aydın G, Çavuş SA, et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2018 Nov 4];98(3):260–3. Available from: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(17\)30641-2/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(17)30641-2/fulltext)
77. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and

- Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2018 Nov 4];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508790/>
78. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2018 Nov 4];54(12):1720–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357480/>
 79. Polymyxin-containing medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/polymyxin-containing-medicines>
 80. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Nov 4];73(1):22–32. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/73/1/22/4563557>
 81. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19 [cited 2018 Nov 4]; 290(19):2588–98.
 82. Gilbert D. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2013. 43th ed. Sperryville, Va.: Antimicrobial Therapy; 2013.
 83. Johns Hopkins Medicine. Antibiotic Guidelines 2015-2016 Johns Hopkins [Internet]. 2015. Available from: <https://es.slideshare.net/carlosgonzalezandrade14/guia-antibioticos-2016-hospital-hopkins>

84. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet] 2018 Mar [Cited 2018 Jul]; 23;17(1):15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571295>
85. Koksall I, Kaya S, Gencalioglu E, Yilmaz G. Evaluation of Risk Factors for Intravenous Colistin Use-related Nephrotoxicity. *Oman Med J* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Nov 4];31(4):318–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927722/>
86. Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, Baadani AM, Aldalbahi S, Almitwazi AA, et al. High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2018 Nov 4];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301664/>
87. Hassan MM, Gaifer Z, Al-Zakwani IS. Incidence and risk factors of nephrotoxicity in patients on colistimethate sodium. *Int J Clin Pharm* [Internet] 2018 Apr [Cited 2018 Jul];40(2):444-449. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29542034>
88. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha técnica Vancomicina Pfizer 500mg para concentrado para perfusión EFG; 2015 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73784/FT_73784.html#4-8-reacciones-adversas
89. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, Gönderen K, Türkoğlu M, Aygencel G. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Nov 4];30(6):573–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0827-3>
90. Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: how should it be dosed for the critically ill?. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet] 2015 Feb [Cited 2018 Jul];

36(1):126-35. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643276>

91. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha técnica Linezolid Sandoz 2mg/mL para perfusión EFG; 2015 [Cited 2018 Jul]. Available from:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80027/FT_80027.html#4-8-reacciones-adversas

92. Ordooei JA, Shokouhi S, Sahrae Z. A review on colistin nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol [Internet] 2015 [Cited 2018 Jul]; 71(7):801-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26008213>

93. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2018 Nov 4]; 48(12):1724–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/599225>

94. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. Expert Review of Anti-infective Therapy [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2018 Nov 4];13(12):1481–97. Available from:
<https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1093933>

95. Padhi R, Panda BN, Jagati S, Patra SC. Hyponatremia in critically ill patients. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Nov 4];18(2):83–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943132/>

96. UPTODATE [Internet]. United State: Causes of hypokalemia in adults. 2018 [Cited 2018 Jul]. Available from:
<https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypokalemia-in-adults>

97. Bandak G, Kashani K. Chloride in intensive care units: a key electrolyte. Journal List [Internet] 2017 [Cited 2018 Jul]; 6: 1930. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668919/>

98. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica Furosemida Fresenius Kabi 20mg/2mL solución inyectable; 2015 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69097/FT_69097.html#4-8-reacciones-adversas
99. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica CANCIDAS 50mg polvo para concentrado para perfusión; 2011 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01196001/FT_01196001.html
100. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica ADOPORT 0.5mg cápsulas duras EFG; 2017 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71673/FT_71673.html
101. Shoemaker. [Textbook of critical care]. [Internet] 4th ed. España. Ed. Médica Panamericana; 2002. p. 851-1649-1650 [Cited 2018 Jul]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=d4NfFCXqc2IC&pg=PA1650&lpg=PA1650&dq=USO+DE+NEFROT%C3%93XICOS+PROLONGADOS+CAUSA+NEFROTOXICIDA&source=bl&ots=PhDIw-VbxO&sig=eC5gmPFHjzxhL4wO-jL-NHnexM&hl=es419&sa=X&ved=2ahUKEwiRi6bihKTcAhVhiOAKHRD2CnwQ6AEwDXoECAgQAQ#v=onepage&q=USO%20DE%20NEFROT%C3%93XICOS%20PROLONGADOS%20CAUSA%20NEFROTOXICIDA&f=false>
102. Chen Z, Chen Y, Fang Y, Wang X, Chen Y, Qi Q, et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection. Sci Rep [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2018 Nov 4];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657015/>
103. Cáceres RÁ. Ensayos clínicos: diseño, análisis e interpretación. [Internet]. España: Díaz Santo Editorial; 2006. p.146. [Cited 2018 Jul]. Available from: https://books.google.com.pe/books?id=j2-ii5o7xsAC&pg=PA146&dq=estudio+meta+an%C3%A1lisis&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwjy5_fIJDbAhXqzVkkKHfYD2MQ6AEIMTAB#v=onepage&q=estudio%20meta%20an%C3%A1lisis&f=false

104. DYNAMED [Internet]. United State. Colistimethate. Available from:
<http://web.b.ebscohost.com/>

105. DYNAMED [Internet]. United State. Vecuronium. Available from:
<http://web.b.ebscohost.com/>

106. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica IMIPENEM/CILASTATINA AUROVITAS 500mg/500mg polvo para solución para perfusión EFG; 2014 [Cited 2018 Jul]. Available from:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72637/FT_72637.html#4-8-reacciones-adversas

107. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica Ciprofloxacino FRESENIUS KABI 2mg/mL solución para perfusión EFG; 2007 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64883/FT_64883.html

108. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica Meropenem AUROVIT 100mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG; 2015 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74304/FT_74304.html

109. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2018 Nov 4];8:39–50. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847598/>

110. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. Can J Gastroenterol [Internet]. 2000 Nov [Cited 2018 Jul];14 Suppl D:60D-66D. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110614>

111. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: re-emergence of the “forgotten” antimicrobial agent. J Postgrad Med. [Internet] 2013 Sep [Cited 2018 Jul];59(3):208–15. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029199>

112. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative


- Bacterial Infections. Clin Infect Dis [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Nov 4];40(9):1333–41. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/40/9/1333/371785>
113. Singh H. Management with colistin. Indian Journal of Critical Care Medicine [Internet]. 2010 Jan 7 [cited 2018 Nov 4];14(3):161. Available from: <http://www.ijccm.org/article.asp?issn=0972-5229;year=2010;volume=14;issue=3;spage=161;epage=162;aulast=Singh;type=0>
 114. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2010 May 1 [cited 2018 Nov 4];65(5):1019–27. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/65/5/1019/825106>
 115. AEMPS [Internet] Madrid: Ficha Técnica TYGACIL 50 mg polvo para solución para perfusión; 2016 [Cited 2018 Jul]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06336001/FT_06336001.pdf
 116. Mondejar JC, Jiménez J, Ordóñez J, Caparrós T, García A, Ortiz C, et al. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral en el paciente crítico. Med Intensiva [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2018 Nov 4];25(4):152–60. Available from: <http://www.medintensiva.org/es-complicaciones-gastrointestinales-nutricion-ental-el-articulo-13013585>
 117. Materán M, Tomat M, Salvatierra A, Leon K, Marcano J. Terapia de Rehidratación Oral en Pacientes Deshidratados por Diarrea Aguda Infantil. Guías de manejo clínico: Consenso de diarrea. [Internet] 2014 enero-marzo [Cited 2018 Jul]; vol. 77, núm. 1 pp. 48-57. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/3679/367937050009.pdf>
 118. Guzman LG. Prevalencia de Enfermedad Diarreica Aguda en Pacientes Pediátricos según el Plan de Atención en la Unidad de Rehidratación Oral del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Enero- Marzo 2015. [Tesis]. Lima:

Ricardo Palma University; 2016. Available from:
http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/455/1/Guzman_l.pdf

119. Benedí J. Antidiarreicos. *Farmacia profesional*. [Internet] 2005 [Cited 2018 Jul]; 19(5): 58-63. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revistafarmacia-profesional-3-articulo-antidiarreicos-13075297>

IX. ANEXOS

9.1. Formatos de seguimiento farmacoterapéutico de EsSalud.



Departamento de Farmacia

UNIDAD DE FARMACIA CLINICA **HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO**

SERVICIO	CAMA
Fecha apertura:	

Hoja N°	Apellidos y Nombres	N° SS	IMC	Peso		Talla	F	M
Raza:	Est.civil	N° hijos				Edad		
F. ingreso								

Signos y síntomas	T.E.		I:		C:	

Relato cronológico del hecho

Antecedentes Patológicos:	Factores Predisponentes:

Habitos nocivos:	alcohol		tabaco		café		te	
------------------	---------	--	--------	--	------	--	----	--

Otros:

Examen Fisico

Funciones vitales	FC		FR		PA		T°	
-------------------	----	--	----	--	----	--	----	--

Impresión Diagnostica:

Medicación Habitual (incluye OTC) previo a la hospitalización	Observaciones			
Medicamento	Dosis	Frecuencia	Inicio	Fin

Aperturado por:

9.1. Formatos de seguimiento farmacoterapéutico de EsSalud
(continuación).

[illegible]

9.2. Formato de pruebas de laboratorio de EsSalud.

[illegible]

9.3. Formato de seguimiento de cultivos.

	Germen aislado				
	Fecha 1	Fecha 2	Fecha 3		
CULTIVOS					
Secreción bronquial					
Hemocultivo I-II					
Urocultivo					
Punta de CVC					

9.4. Formato del área de farmacia clínica de EsSalud para la identificación de problemas de salud relacionados al uso de los medicamentos.

Medicamentos de la terapia	Problemas de salud				
	Anemia	Hiperkalemia	Colitis	Leucocitosis	Nefrotoxicidad
Colistina					X
meropenem			X		
Omeprazol					
Vercuronio					
Noradrenalina					
Fentanilo					
Midazolam					
Gluconato de calcio					
Furosemida					

9.5. Formato de evaluación de la causalidad del reporte de reacción adversa de DIGEMID.

A) SECUENCIA TEMPORAL	Codificación	Puntaje
Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.		
1. Administración del medicamento <u>antes de la aparición</u> del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea <u>compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa</u>	COMPATIBLE	(+2)
2. Administración del medicamento <u>anterior</u> a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.	NO HAY INFORMACIÓN	(0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.	INCOMPATIBLE	(-1)
5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración.	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	(+2)
B) CONOCIMIENTO PREVIO:		
1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.	RAM BIEN CONOCIDA	(+2)
2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
3. Relación medicamento - reacción no conocida.	RAM DESCONOCIDA	(0)
4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento - reacción.	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	(-1)

9.5. Formato de evaluación de causalidad de reporte y clasificación de la reacción adversa de DIGEMID (continuación).

C) EFECTO DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO		
1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.	LA RAM MEJORA	(+2)
2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6).	LA RAM NO MEJORA	(-2)
3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+1)
4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7.	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)
5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento.	NO HAY INFORMACIÓN	(0)
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación.	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)
8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)
D) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO		
1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.	POSITIVA: APARECE LA RAM	(+3)
2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.	NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	(-1)
3. No ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto.	NO HAY RE-EXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	(0)
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)

9.5. Formato de evaluación de causalidad de reporte y clasificación de la reacción adversa de DIGEMID (continuación).

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.	REACCION PREVIA SIMILAR	(+1)
E) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS		
1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL	(-3)
2. La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL	(-1)
3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.	NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(0)
4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.	NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(+1)
F) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD		
G) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)		(+1)
H) GRAVEDAD		
Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.		
1. NO SERIO: Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.		
2. SERIO: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.		
3. GRAVE: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.		

9.5. Formato de evaluación de causalidad de reporte y clasificación de la reacción adversa de DIGEMID (continuación).

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:	
NO CLASIFICADA	Falta información
IMPROBABLE	< = 0
CONDICIONAL	1 – 3
POSIBLE	4 – 5
PROBABLE	6 – 7
DEFINIDA	> = 8
GRAVEDAD	No serio – Serio – Grave